DELLA

EMOGLOBINURIA DA FREDDO

LEZIONI

DI

AUGUSTO MURRI

PROFESSORE DI CLINICA MEDICA NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA
TIPOGRAFIA FAVA E GARAGNANI

1880

DELLA

EMOGLOBINURIA DA FREDDO

LEZIONI

DI

AUGUSTO MURRI

PROFESSORE DI CLINICA MEDICA NELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

BOLOGNA

TIPOGRAFIA FAVA E GARAGNANI

1880

« Il grado di coltura e di sollecitudine per la Scienza, nel quale un giovane è educato all' Università, fissa il livello, intorno a cui si agiterà il suo spirito per tutta la vita ».

Billroth.

« E per uno spirito giovanilmente anelante c' è forse cosa, che sia più profittevole e più educativa dell' esercizio del pensiero nei problemi della investigazione scientifica? »

Ernest Häckel.

« La vera, la preziosa esperienza del medico non si raccoglie di certo col vedere ogni giorno nuovi casi di malattia e coll'imprimersene nella memoria il corso, ma sta tutta invece nel modo, ond' egli prende a osservare e alle osservazioni fatte sa dar valore. E questo non si potrà mai, se l' intelletto non ricevè una retta educazioue ».

Gusserow.

(Dalla *Rivista Clinica* fascicoli di febbraio, aprile, maggio, ottobre, novembre, dicembre, 1879, febbraio e marzo 1880)

INDICE

Lezione prima.

Lezione seconda.

Lezione terza.

Lezione quarta.

Lezione quinta.

Lezione prima.

Sommario. — Storia di due infermi. — Ipotesi intorno agli effetti del freddo sulla superficie cutanea. — Sintomi distintivi della iperemia attiva dei reni. — Opinioni relative dei Patologi. — Ragioni per non accoglierle. — Analisi degli esperimenti dei Fisiologi e norme, che ne conseguono per il Clinico. — Diagnosi dell'iperemia passiva dei reni e problemi, che sorgono da quella.

Signori (1), è appena un anno, mi fu dato d'invitarvi allo studio di una forma di malattia, che ebbe virtù di svegliare in non pochi di voi quella curiosità scientifica, che non è mai infeconda d'insegnamenti: nondimeno la conclusione, cui pervenimmo dopo indagato e discusso il meglio, che per noi si potesse, non era in vero tale da quietare lo spirito avido di nozioni precise. L'osservazione avvenire forse ce le darà; ma allora in mancanza d'un concetto ben determinato del processo morboso, che avremmo dovuto e potuto argomentare soltanto dai sintomi, ci fu forza di accogliere una

---

(1) Nello scrivere oggi queste lezioni degli anni 1877 e 1878, ho tenuto conto della letteratura anche degli ultimi tempi. Mi preme dunque dichiarare che, rimanendo identiche nella sostanza, queste compariscono arricchite di citazioni, che nei trattenimenti clinici non potevano, nè dovevano recarsi.

formula diagnostica del tutto empirica. Fedeli sempre alla nostra convinzione, che meglio valga per la scienza confessare modestamente l' ignoranza che dare a credere d' avere scoperta una verità colla vanissima, prosuntuosa e pur tanto facile creazione d' un nome nuovo, scrivemmo sulla nostra tabella diagnostica: *ematuria d' inverno.*

Le attrattive di quel fatto non erano certamente lievi, non tanto per la gravità d' alcuni fenomeni morbosi, quanto per la qualità loro così particolare, che a farne giudizio dal silenzio quasi assoluto, che fino allora erasi tenuto nella letteratura medica italiana, francese e tedesca, si sarebbe detto che dovessero essere rarissimi. Ora voi sapete che in animi innamorati del vero non è cosa che valga ad esaltare lo stimolo della investigazione quanto un fenomeno nuovo ed oscuro: laonde non dubito punto che la vostra costante attenzione mi sia per venir meno oggi che una buona ventura mi concede di offerirvi nel presente infermo un secondo esempio di quella forma così rara d' ematuria.

E perchè l' analogia dei sintomi spicchi anche più distinta dinanzi alla vostra mente conviene che io vi richiami a memoria la storia dell' infermo prima da noi veduto.

Angelo Bertozzi di Bologna (tale è il suo nome) ha 58 anni ed è carrettiere: egli fino al 1872 visse sempre in ottima salute, salvo cinque o sei accessi febbrili, che l'infermo attribuisce a lavoro eccessivo e che, insorti con brivido, si dileguavano il giorno dopo con sudori e senz' alcuna cura. Il Bertozzi narra che il principio del suo ammalare lo colse improvviso nel fiore della salute: la prima cosa, ond' egli s' addasse d' essere infermo, fu il colorito

della cute, che diventò giallo intenso. Questa itterizia comparve dapprima nel novembre 1872, durò 50 giorni, poi svanì a poco a poco: ricomparve per circa un mese nel febbraio dell' anno successivo e per una terza volta, ma meno intensa, dal gennaio fino all' aprile del 1875: finalmente quando nella primavera del 1876 il nostro infermo entrò in Clinica aveva avuto per circa venti giorni la pelle gialla, ma l' intensità del colore veniva già degradando. Però non fu soltanto il colorito itterico, che fece accorto il Bertozzi della perduta sanità: l' appetito dei cibi venne meno, anzi diventò avversione per alcuni di essi, specialmente i grassi: l' infermo avvertì una sensazione di stringimento alle fauci, delle eruttazioni acide, dei borborigmi e doloretti ventrali, che solevano precedere la evacuazione di materie fecali figurate, delle quali egli non seppe dirci il colore, perchè non pensò mai d' osservarle. L' evacuazione alvina avveniva ogni due giorni. Due volte soltanto ebbe vomito e nelle sostanze emesse non si rinvenne coloramento biliare. Durante l' itterizia un prurito vivissimo era avvertito alla cute.

Non si è potuto bene stabilire se i fenomeni, di che ora dirò, si manifestassero col primo apparire dell' itterizia o in prosieguo. Certo è nondimeno che da qualche anno, durante il periodo della itterizia specialmente, allorchè l' infermo scende di letto comincia a sentir freddo, massime agli arti inferiori, il respiro si fa alquanto affannoso e sopravviene la tosse: una sensazione di peso alla regione ipogastrica stimola dopo non molto il paziente a orinare e l' orina appare allora fortemente colorata in rosso: egli prova allora, oltre al freddo, tale

malessere, che è costretto a tornarsene a letto; nelle emissioni successive l' orina si fa dapprima bruno-rossigna e infine normale. Contemporaneamente alla sensazione del freddo e all' emissione di orina rossa si desta una vivissima sete, cui l' infermo cerca di soddisfare bevendo in copia: sul finire dell' accesso la quantità dell' orina diventa pure molto abbondante. Leggera cefalea, peso ed ambascia alle regioni epigastrica ed ipocondriaca destra: non calore accresciuto, non sudore. L' accesso ha fine qualche tempo dopo che l' infermo è ritornato in letto.

Durante l' itterizia del 1875 comparve anche un altro sintoma e fu l' edema delle estremità inferiori fin quasi al ginocchio e più a sinistra che a destra: cessata l' itterizia, l' edema si dileguò del tutto nella gamba destra e quasi del tutto anche nella sinistra.

Questi fenomeni, durati per due o tre mesi invernali in ognuno dei quattro anni antecedenti, erano sempre completamente cessati al sopraggiungere della state. Il Bertozzi che, quantunque incolto, è pure osservatore diligente di sè, chiama in colpa del ritornare dei suoi disturbi l' azione del freddo: ma asserisce pure che il lavoro della persona accresce l'affanno e il colorito rosso delle orine. Come origine primigenia del suo ammalare egli non sa indicare che patemi diuturni dell' animo: ma è da notare altresì che, causa il suo mestiere, spesso spesso gli capita di dormire all' aperto sovra un baroccio, massime nelle ore della tarda notte e del mattino: spesso deve rimanere esposto alla pioggia, al vento, al gelo ed al sole. Il suo alimento è quasi sempre composto di farina di granturco.

Il Bertozzi ha moglie e figli sani e, al dire di lui, non fu mai immoderato nel vino e nel coito.

Quando noi vedemmo il Bertozzi ci apparve assai magro e profondamente anemico: cute floscia, sollevabile in larghe pieghe, bianco-giallognola; mucose pallidissime, occhio smorto, forze muscolari deboli, animo assai triste. L' esame obiettivo ci fece rilevare un modico ampliamento dei diametri della milza e del fegato senz' alcun' altra anomalia di forma, di consistenza e di sensibilità negli organi or or nominati. Osservammo inoltre i seguenti sintomi attinenti all' apparecchio circolatorio: l' apice del cuore un po' all' esterno della papilla mammaria sinistra nel quinto spazio intercostale: impulso debole: area d' ottusità assoluta più tosto rimpicciolita: all' apice s' udiva un rumore di soffio accompagnare il primo suono e succedergli durante il piccolo silenzio: questo soffio non s' udiva in alcun altro punto della regione cardiaca e neppure si avvertivano altre anomalie, tranne l' indebolimento del primo suono aortico e del secondo alla polmonare. Nessun edema alle estremità inferiori; ma gonfie, ondulanti e pulsanti le giugulari. Questa pulsazione, maggiore a destra che a sinistra, era doppia: una era sincrona coll' impulso cardiaco, l' altra immediatamente lo precedeva. Anche sul jugulo notavasi una pulsazione coincidente colla sistole ventricolare. L' aorta addominale era dura; dure anche le crurali: le altre arterie, piuttosto vuote, non offerivano alcun che d' anormale. Nella regione epigastrica notavasi una pulsazione comunicata dall' aorta.

Il rene sinistro era alquanto dolente alla pressione. Al testicolo sinistro s' aveva idrocele.

Il sangue appariva molto scolorato e, guardatolo al microscopio, si vedevano i globuli rossi pallidi

e di varia grandezza: i bianchi uno o due per campo.

L' esame dell' orina ripetuto ogni giorno e per più volte al giorno confermò appieno quel che ne aveva detto il Bertozzi: normale per colorito, per quantità, per peso specifico e per composizione finchè l' infermo rimaneva in letto, diventava uniformemente rossa o nerastra come egli si levava: allora l' analisi chimica vi dimostrava albume e materia colorante del sangue in quantità ora appena riconoscibili, ora mediocri, ora molto notevoli. La ricerca microscopica del sedimento svelava la presenza di cilindri ialini e granulosi pure in copia variabile, ma nessun globulo rosso, tranne alcuni pochissimi ed incostanti nella forma ad anello descritta da Francke. Invece si vedevano cellule epiteliali dei canalini renali tinte in bruno ed ammassi di detrito molecolare brunastro. La reazione dell' orina sempre acida.

Udite ora che cosa narra di sè l' infermo presente, Isaia Giovannini. Questi è caffettiere, ha quarantun anno e non sa d' essere mai stato malato fino al venticinquesimo; ebbe allora la prima sua blenorragia, cui seguirono spesso affezioni veneree d' ogni ragione e nel trentesimo anno anche le manifestazioni più indubitabili della sifilide costituzionale. Entrato nella Clinica dermopatica fu diagnosticata una *sifilide gommosa*, curato e guarito. Tolte queste malattie, la cui frequenza è del resto abbastanza spiegata, perchè egli candidamente dichiara d'aver professato un culto immoderato alla Venere, il Giovannini prima dell' attuale infermità non soffrì che una febbre nell' età di ventott'anni: di quella febbre è noto soltanto che fu preceduta per qual-

che giorno da una grande prostrazione di forze e che durò circa venti giorni sempre continua. Di che natura fu essa? Probabilmente tifoidea; ma a noi, in tanto difetto di notizie, non è consentita che una congettura.

Il nostro Isaia crede che la malattia d' ora abbia avuto principio otto anni or sono. In tutto questo tempo però non fu continua, ma si manifestò solo durante la stagione invernale. Contro l' usato le braccia e le gambe cominciarono allora a raffreddarglisi tanto, ch' egli le sentiva intirizzite e come congelate: per riscaldarle conveniva le tenesse in letto per parecchie ore: i piedi, le mani, la punta del naso e il padiglione dell' orecchio presero un color turchiniccio. Al dir dell' infermo, che per verità ha memoria poco sicura, questo color turchiniccio, che nei primi anni era l' unico cangiamento avvertibile sulla sua pelle, nei successivi inverni spiccava stranamente per il contrasto, che su di esso facevano la pelle di tutto il resto del corpo e la congiuntiva bulbare, dappoichè queste erano ad un tempo divenute giallognole. L' infermo narra ancora che le parti del corpo sopra nominate, raffreddandosi, perdevano il senso; davangli invece grande molestia in quello che andavano riscaldandosi; però, tornato il calore, cessavano pure e la molestia e il colorito cianotico. Se non che il padiglione d' ambe le orecchie fin dal primo anno si coprì di croste e così rimase tutto l' inverno: cadute queste, quando la stagione era già più calda, si vide che buona parte dell' elice era stata corrosa in tutt' e due i lati.

I fatti narratici non dovevano parere di lieve momento, poichè consigliarono l' infermo ad entrare molte volte nell' Ospedale e per verità oltre questi

egli non lamentava che una grande prostrazione di forze.

Il primo anno fu curato con docciature fredde al capo ed al dorso e colla noce vomica: in primavera ne uscì guarito.

Ma pur troppo non durevolmente, chè, tornato l'inverno, fu colto da capo dai disordini già patiti: il color cianotico era anzi così intenso, che l'infermo dice le sue mani essere apparse allora *come quelle dei tintori*. Entrato nella Clinica medica sui primi di ottobre 1870 vi fu curato colla corrente elettrica faradica, ed anche di qui uscì guarito dopo qualche mese, e prima che cessasse la stagione invernale: ma poco appresso dovè rientrarvi a causa d'*albuminuria*, che in due o tre giorni si dileguò (1).

Pare all' infermo che negl' inverni successivi il colorito scuro delle sue mani non acquistasse mai più la intensità, cui salì nel 1870: se non che, col ripetersi dei medesimi disturbi al ritornar dell'inverno, nel 1873 un sintoma nuovo s' associò: e questo consisteva nella emissione d'un'orina schiumosa e del colore del vin di Malaga ogni volta che l'infermo pativa le sensazioni di freddo sopra descritte. Come le membra andavan riprendendo calore, l' orina diventava meno scura e poi affatto normale. Tranne questo, l' inverno del 1873 corse per il Giovannini come gli antecedenti: dovè rientrare all' ospedale e non potè uscire che in primavera. Nè altrimenti

---

(1) Ho tratto questa notizia dalla storia, che del Giovannini publicò il signor Prof. Riva (Rivista Clinica, 1871, N. 3) col titolo: *Algido-paralisi transitoria dei vaso-motori.*

andò la bisogna negli inverni del 1874, del 1875 e del 1876: sempre i soliti disordini, sempre per le medesime cause, sempre la necessità di riparare all'ospedale, sempre la fine della stagione fredda segnale infallibile di guarigione, qualunque fosse stata la cura.

Voi vedete, o Signori, che anche in quest'anno il povero infermo ha dovuto chieder ricovero qui; anzi per un notevole e quasi repentino abbassarsi della temperatura sullo scorcio del passato ottobre il nostro Isaia fu accolto nell'ospedale fino dal principio di novembre. Egli dice che in quest'anno le sue sofferenze furono e sono appunto le stesse che negli anni andati, cioè dire color cianotico delle mani, dei piedi, delle orecchie e del naso, tinta giallastra della pelle in tutto il resto della superficie cutanea, orine rosse e nerastre e grande prostrazione di forze: quest'ultimo fenomeno, non che diminuire, andò anzi aggravandosi d'anno in anno, laddove gli altri sembrerebbero invece quasi mitigati.

Qui finisce ciò che il paziente sa raccontare di sè, chè per indagini fatte non ci fu possibile trovare neppure una ragionevole congettura intorno alla cagione della sua infermità. Ebbe genitori, a suo dire, sanissimi, come che poi confessi essergli morto il padre in età non avanzata per istraordinario abuso di bevande alcooliche: perdè la madre per febbre puerperale: ha tuttora vivo un fratello piuttosto robusto, che giace nella Clinica chirurgica per infiltramenti orinosi. Se poi ne togliete l'abuso del coito, nessun altro peccato d'igiene potrebbe dal Giovannini chiamarsi in colpa della sua infermità: buona abitazione, vitto sano e suf-

ficiente, non soverchie fatiche, non abuso di vino, nè di spiriti.

Il Giovannini, come vedete, è un ometto gracile e debole, dall' aspetto triste e d' intelligenza più tosto corta: ha la pelle molto rilasciata, scarso l' adipe sotto-cutaneo, sottili e flosci i muscoli. Il suo colore è sempre pallido: quando l' infermo è da più giorni in letto, il bianco dà appena nel giallognolo: se poi da qualche tempo si va esponendo al freddo, tanto più questo è intenso e durevole, tanto più la pelle e la congiuntiva bulbare prendono distintamente del giallo. Il padiglione dell' orecchio è anche adesso turchino scuro, ma il naso, le mani ed i piedi non prendono questo colore se non quando il paziente s' espone alle azioni refrigeranti dell' ambiente.

Nulla di molto rilevante nell' esame obiettivo. Apparentemente sano l' apparato respiratorio. L'impulso del cuore debole, appena avvertibile; l'apice al quarto spazio intercostale esternamente alla linea mammillare: ritmo e suoni normali: polso piuttosto frequente, molto vuoto. Il fegato non è duro, ma un po' più consistente del consueto: quà a destra poi, sulla linea ascellare anteriore, potete di leggeri avvertire colla palpazione un prolungamento del suo margine, che per volume e per forma è da assomigliare ad una piccola pera, e per la consistenza e per i movimenti impressigli dal diaframma si comporta in tutto come il fegato stesso: il pigiamento di quest' organo non reca alcuna molestia all' infermo. La grandezza della regione epatica è regolare, un po' accresciuta invece quella della milza. Aggiungo che la membrana del timpano a sinistra è opacata, che la sensibilità termica pare

alquanto esaltata e con ciò ho detto tutto che è stato possibile di raccogliere.

Ma più importante di tutto questo è l' analisi dell' orina, la quale allorchè l' infermo rimanga in letto per qualche tempo è di circa 1200 cc. per ogni 24 ore, di 1015 di peso specifico, di reazione acida: contiene i sali in quantità normale, piuttosto scarsi i pigmenti, l' urea da 20 a 23 per 1000, nessun deposito, nessun elemento insolito: ma se invece l' infermo sta esposto all' azione del freddo compariscono tosto l' albumina e l' emoglobina in quantità variabile, ma sempre in una certa attinenza colla intensità e colla durata dell' azione refrigerante: l' orina non più pallida e limpida, ma rossa e, raffreddandosi, anche appannata: ben presto un sedimento abbondante di urati si raccoglie in fondo al vaso: guardato al microscopio vi si scorgono, oltre le svariate forme di questi, molti cilindri epiteliali di varia grandezza, ma per lo più grandi; pochi cilindri ialini più sottili, su cui spiccano ora più, ora meno granulazioni grasse; cellule epiteliali renali libere con degenerazione granulo-grassosa: ammassi di materia colorante sanguigna, ma nessun globulo rosso.

L' esame istologico del sangue dette sempre questo resultamento: i globuli rossi di forma e di grandezza regolare, piuttosto coloriti, i bianchi da due a cinque per campo, per lo più granulosi: molte granulazioni bianche e libere e a gruppi.

L' analogia fra i sintomi di questi due infermi è così chiara, che cade sott' occhio; ma, se ben considerate, quel che massimamente colpisce la nostra attenzione è la presenza del sangue nell' orina: dico sangue, poichè, oltre la materia co-

lorante dei globuli, noi troviamo anche gli albuminati del plasma.

Di questo ci potemmo assicurare per due fatti da noi verificati costantemente: innanzi tutto la quantità dell' albumina contenuta nell' orina era di gran lunga maggiore di quella che poteva appartenere ai globuli da cui era dato il coloramento sanguigno da noi riscontrato: poi, avendo raccolto a brevi intervalli le orine dell' infermo mentre uno di essi era sotto l' accesso, verificammo che da principio aumentava solo la quantità dei normali principi solidi dell' orina, poi compariva l' albume, finalmente l' emoglobina.

Qualche globulo bianco era anche svelato dal microscopio, di guisa che a dimostrare intera l' uscita del sangue dai vasi non restava che da scoprire lo stroma dei corpuscoli rossi. Nel riandare la storia del primo paziente vi ho ricordato che qualche volta vedemmo quelle forme ad anello semplice o doppio, che sono corpuscoli rossi *lavati*, e tanto nel Bertozzi quanto nel Giovannini ci accadde di vedere anche parecchi globuli rossi ben conservati: ma questo in più mesi d' osservazioni occorse appena due o tre volte, di maniera che la presenza di tutti gli elementi del sangue non è dimostrata. Vi prego dunque di tenere in mente che, usando le parole *sangue nell' orina* od *ematuria*, che facilmente mi cadrà spesso in acconcio di ripetere, io intendo di usarle colla restrizione avvertita.

In che punto delle vie urinarie questo sangue mescolasi all' orina? Senza dubbio nei reni: infatti l' albuminuria, che precede l' emoglobinuria, indica già un disordine renale: poi la coesistenza dei cilindri e degli epitelii propri di quegli organi con-

ferma la conclusione; per contro nessun indizio di patimento nè alla vescica, nè agli ureteri, nè all' uretra. Abbiamo dunque un' *ematuria renale:* ma per verità essa presentasi con modi affatto insoliti.

Inutile fermarsi a dimostrare che nessuna delle *note* forme di nefrite può esserne la cagione, poichè nessuna può insorgere e dissiparsi in tre o quattr' ore, nessuna recidiva per ogni po' di fresco, cui l' ammalato s' esponga, nessuna guarisce come per incanto sotto le coltri. E neppure è da pensare a neoplasmi, a parassiti o a concrezioni, giacchè non s' intenderebbe per essi l' albuminuria, non la cessazione dell' ematuria in primavera, non la mancanza di corpuscoli rossi, in una parola nulla. Meno improbabile a tutta prima parrebbe il concetto di un' iperemia renale: a questo sembrano favorevoli e la breve durata dei fenomeni morbosi e la qualità della cagione occasionale. Si comprende infatti che, cessando l' iperemia, la funzione potrebbe tornare e rimanere normale: si sa altresì che nelle zone temperate il freddo è delle più efficaci cagioni per offendere il rene.

Nondimeno, per poco che si rifletta, anche questo concetto non regge. Potremmo imaginare che lo stimolo del freddo sui nervi sensiferi della pelle provocasse per azione reflessa sulle fibre vasomotrici una forte ischemia della superficie cutanea. Diminuito il contenuto sanguigno nei tessuti periferici deve aumentare nei tessuti profondi e forse anche nei reni. Oltr' a ciò, per le innormali resistenze, che la corrente troverebbe nelle arterie di tutta la periferia del corpo, la tensione dovrebbe crescere nell' aorta e quindi anche nelle renali. Di qui dunque probabile aumento della quantità del

sangue circolante nei reni, probabile aumento della tensione sua entro ai gomitoli del Malpighi. E se questa ipotesi fisico-meccanica non vi appagasse, potreste pensare eziandio che, causa l'anemia della cute, la quantità del sudore e del perspirabile cutaneo dovrebbe venir meno moltissimo; onde il rene, in forza di congegni fisiologici tuttavia ignoti, ma dimostrati da quei fatti, che diciamo di *compenso*, sarebbe stimolato a funzione più attiva: quindi la sua iperemia.

Vi piaccia più l'una o l'altra di queste due ragionevoli ipotesi, vi piaccia anche tenerle probabili entrambe ad un tempo, certo è che l'iperemia supposta dovrebb'essere *attiva*. Esaminiamo dunque innanzi tutto questo concetto.

È verosimile che, aumentando la tensione del liquido contenuto entro i gomitoli malpighiani, possano traversare le pareti di questi non solo l'acqua e i soliti materiali dell'orina, ma anche altri corpi che nelle condizioni ordinarie non le traversano. Ma se tanta è la tensione da far trapelare l'albume, voi comprendete di leggeri che la quantità dell'acqua filtrata dai glomeruli dovrebbe essere molto aumentata: ebbene, il fatto ci ha molte volte insegnato che in tutti e due i nostri infermi avviene l'opposto. Noi li abbiamo tenuti per qualche giorno nelle medesime condizioni e ogni giorno abbiamo raccolto d'ora in ora e sempre nelle medesime ore la loro orina: il resultamento di questa indagine fu che quando gli infermi erano a letto le quantità dell'orina raccolte erano maggiori: appena si levavano essa diminuiva di quantità e aumentava di colorito e di peso specifico. Nel Giovannini, che in media orinava 50 cc. all'ora, durante l'accesso non

s' ebbero mai più di 30 cc.; nel Bertozzi, nel quale tutti i fenomeni della malattia sono più rilevanti, la diminuzione spiccava anche meglio: stando in letto egli soleva emettere ogni giorno fra i 200 e i 300 cc. di orina entro le tre ore, che corrono dalle due pomeridiane alle cinque: il peso specifico 1010, 1014, al più 1016. Il giorno 21 aprile dell' anno passato (1876) lo facemmo levar di letto alle due pomeridiane e raccogliemmo

alle 3 pomerid. 17 cc., peso specifico 1023
alle 4 » 18 cc., » 1021
alle 5 » 16 cc., » 1030

Nella prima porzione trovammo discreta copia d' albume, nessuna traccia d' emoglobina, già nella seconda porzione molta quantità dell' uno e dell' altra, ed anche più nella terza.

Ripetemmo poi moltissime volte l' esperimento e sempre col medesimo effetto. Ora questo contraddice apertamente all' ipotesi d' un' iperemia arteriosa del rene.

Ma non è questo soltanto: se aumenta la rapidità del circolo nella rete capillare, che circonda i tubuli, perchè mai l' epitelio dovrebbe patire nella sua nutrizione? L' origine dei cilindri e dello staccarsi e degenerare delle cellule epiteliali dei reni, per quanto se ne sa oggi, non può essere che nel processo flogistico, o nell' azione diretta di veleni che alterino la composizione del protoplasma (arsenico, fosforo ecc.) oppure in un' alterazione di qualità o di quantità o di circolazione del sangue, di guisa che, come disse il Traube, questo più non basti a recare in copia sufficiente i materiali necessari alla vita rapida e al continuo rinnovarsi degli epiteli: ora nel nostro caso flogosi non si

poteva ammettere, perchè, come abbiam detto, essa è un processo che, quando sia iniziato, seguita per sè finchè non abbia compiuto il suo corso, non vien meno immediatamente al cessare della cagione, che lo suscitò. L' azione di veleni mancava. La formazione dei cilindri e la morte degli epiteli renali non potevano dunque attribuirsi che alle modificazioni del liquido sanguigno: alterazioni di composizione o di quantità a tutta prima non apparivano nei nostri infermi, salvo un alto grado d' oligoemia: ma anche questa non era tale che bastasse da sè a portare quegli effetti, poichè nè cilindri nè epiteli si rinvennero mai finchè gli infermi giacquero in letto. Era dunque mestieri pensare a un disordine circolatorio: ma l' iperemia arteriosa deve accrescere la quantità e la velocità del sangue nei capillari e non può mai farsi cagione dell' alterazione nutritizia da noi esaminata.

Ma io temo che voi non siate convinti da queste ragioni. Voi forse osserverete che il modo, onde io considero gli effetti della iperemia attiva del rene, non è d' accordo con quanto insegnano alcuni eccellenti patologi moderni, i quali anzi danno come sintomi di quest' alterazione circolatoria la diminuzione della quantità dell' urina e la presenza di cilindri. Ed io vi debbo subito chiarire la ragione di questa mia divergenza. La ragione è che nell' argomento, di che ora parliamo, io tengo maggior conto delle nozioni fisiologiche che delle osservazioni cliniche. Questa mia candida confessione, lo vedo, non è punto opportuna a procurarmi il vostro assentimento: e per verità io faccio studio costante per convincervi, che là dove le nostre attuali cognizioni non ci consentono di mettere in bell' accordo

i resultamenti sperimentali e l' esperienza clinica si dee dare a questa il peso maggiore ed attendere dalla fisiologia più progredita la spiegazione dei fatti clinici finora oscuri.

Ma oggi, o Signori, vi debbo pregare di riflettere che l' iperemia attiva, di cui parlano gli autori, è quella che segue all' azione della cantaridina, dell' olio di senape e di trementina e per alcuni anche quella, che succede alle estese bruciature della pelle o s' associa a processi infettivi, come la scarlattina, la difterite ecc. A mio giudizio, una tale maniera di considerare l' iperemia attiva dei reni non è giusta, poichè le ricordate sostanze e i processi morbosi or nominati hanno la proprietà di suscitare nelle vie urinarie e negli organi secretori dell'orina disordini flogistici: quindi l' iperemia renale, anche laddove il processo può cogliersi nel principio, è di natura flogistica e non può servire di prototipo della iperemia arteriosa semplice. Nè varrebbe gran fatto il citare qualche rara osservazione anatomica negativa, poichè anzi queste svelano il più delle volte l' infiltramento del tessuto interstiziale con cellule rotonde, le modificazioni dell' epitelio proprie della nefrite parenchimatosa o, per lo meno, il così detto *catarro renale*. Se poi in alcuni rarissimi casi sembrò che esistesse soltanto l' iperemia, è pur noto oramai con quanta diffidenza vogliansi accogliere osservazioni tali. Parlando delle alterazioni renali della scarlattina il Prof. Klebs mette sull' avviso l' osservatore, poichè dice che talora l' indagine microscopica mostra che mancano tanto le alterazioni interstiziali quanto la proliferazione degli epiteli « e quindi, se non si prendono di mira i gomitoli, pare che non rimanga che la

congestione dei reni a spiegazione della diminuzione o della completa cessazione della funzione renale » (1): ma, guardando bene, si trova che il connettivo proprio del glomerulo è pieno di nuclei piccoli e alquanto angolosi (*glomerulo-nefrite*); questi comprimono di necessità i vasellini afferente ed efferente, operano cioè l'anemia del glomerulo, un effetto precisamente opposto a quello della genuina iperemia arteriosa. La quale, quando io considero il meccanismo della morte nei casi patologici, dubito forte che nella necroscopia si possa mai trovare scompagnata da altri disordini circolatori del rene: laonde parmi che sia meglio studiare gli effetti di questo processo nell' animale vivente che nel cadavere.

Ora chi non voglia star contento alla prima spiegazione e sappia distinguere la facile ipotesi dal fatto dimostrativo non troverà molti esempi sicuri d' iperemia attiva del rene. Trovo spesso asserito ch' essa si verifica per larga ingestione di bevande, ma non ne scorgo le prove, non ne vedo la necessità.

La prova sarebbe, tutt' al più, nell' aumentata quantità della secrezione dei reni; ma dopo che abbiamo imparato che per far elevare alquanto durevolmente la pressione arteriosa in un animale bisogna iniettare sangue nelle sue vene nella proporzione di circa la metà della sua normale quantità, non mi par verisimile che questo effetto si possa ottenere coll' assorbimento dei linfatici e delle vene del tubo intestinale; qui il liquido, oltre

---

(1) Handb. der path. Anatomie, Dritte Lieferung, Berlin 1870, pag. 645.

all' entrare in circolo molto gradatamente, non è più uguale per composizione a quello, che era già contenuto nei vasi. Per solito è così prevalentemente acquoso da aumentare il potere di diffusione del sangue: quindi cresce non solo la quantità dell' orina, ma del sudore, del perspirabile cutaneo, della bile ecc. Oltr' a ciò, insieme coll' acqua s' introducono d' ordinario altre sostanze (sali, essenze aromatiche, alcaloidi ecc.), le quali possono agire sull'innervazione della glandula o sull'epitelio stesso: non è lecito dunque attribuire con certezza ad iperemia attiva del rene i fenomeni, che seguono alla ingestione di copiose bevande.

Si parla pure d' iperemia attiva per l'ipertrofia del ventricolo sinistro: ma, di grazia, quale ipertrofia? quella forse che s' associa a vizi valvolari o a malattie del pericardio? Nessuna di queste aumenta la pressione arteriosa in maniera durevole; il più delle volte anzi questa s' abbassa e non può aversene l' iperemia attiva del rene. L' ipertrofia da malattia delle arterie? Ma anche questa non può valere all' effetto, chè l' aumento della forza impellente basta appena a vincere le resistenze accresciute lungo le arterie; infatti nel corso di tale affezione si stabilisce quasi sempre un certo grado di stasi venosa. L' ipertrofia, che si riscontra là dove il rene è atrofico, non può servire neppure a questa dimostrazione, poichè qui il tessuto renale non è in fisiologiche condizioni; nè meglio può valere l' ipertrofia, che segue ad abuso d' alcoolici, di lavoro muscolare ecc. ecc., poichè, s' anche andasse disgiunta da lesioni di valvole o d' arterie, i fenomeni, per cui si manifesta, dimostrano la diminuita pressione nelle arterie e la stasi nelle vene.

Se, come spero, fossi riuscito a inspirarvi diffidenza per queste asserzioni d' iperemia attiva dei reni mancanti di prova, anche più agevole mi sarebbe il dimostrarvi l' incertezza e talora l' inverisimiglianza dell'opinione di coloro, i quali affermano del pari che i fenomeni provocati nei reni dalla gravidanza, dall' azione dei diuretici ecc. ecc., non sieno che effetti d' iperemia attiva. Amore di brevità mi consiglia però ad affidare al vostro acume il seguito di quest' analisi e a dirvi senz' altro, che quando io affermava di dovere ricusare il concetto d' un' iperemia attiva nei nostri infermi io traeva gli argomenti del mio giudizio da alcune esperienze fisiologiche propriamente dette.

Una funzione di secrezione, massime quando la glandola trovisi in condizioni innormali, è un atto così complesso, che non è agevol cosa lo sceverare la parte di effetti, che si deve all'iperemia, da quella, che si deve ad altre cagioni. L' esperimento fisiologico tende appunto ad attuare condizioni molto meno complesse delle cliniche: se nondimeno i risultamenti non appariscono uniformi del tutto è perchè anche le condizioni sperimentali non sono sempre abbastanza semplici.

Un' iperemia attiva del rene si produce senza dubbio quando ad un animale siano tagliati i nervi renali o il grande splancnico o il simpatico toracico: il rene diventa allora più rosso, più turgido, anche pulsante, il sangue della vena renale meno scuro, la quantità dell' orina maggiore. Ma queste condizioni son già troppo composte, poichè oltre alle modificazioni del circolo stabiliscono un mutamento profondo della innervazione: ora voi sapete certamente quanta azione abbiano i nervi sulle secrezioni.

Per verità non è molto quel che si sa finora intorno ai nervi renali, poichè coi cangiamenti prodotti in questi coincidono quelli dei vasi, ma nella glandula sottomascellare, ove lo sperimento è più agevole, è venuto fatto ai fisiologi di spingere l' analisi tant' oltre da dimostrare la parte, che i nervi hanno sulla secrezione, indipendentemente da quella, che pure vi esercitano modificando la irrigazione sanguigna nel tessuto glandolare. Così il Ludwig e il Giannuzzi seppero provocare la secrezione coll' eccitare i nervi di una glandula già privata di sangue e l' Heidenhain dette quasi la controprova di questa, allorchè ottenne coll' atropina che, quantunque i vasi rimanessero dilatati, nondimeno la secrezione cessasse.

Vero è che per i reni manca una tale dimostrazione e che anzi i fisiologi, i quali più di recente si sono occupati dell' argomento, tendono a spiegare tutti i fenomeni, che seguono alle lesioni dei nervi renali, dello splancnico, del simpatico, del pavimento del quarto ventricolo, colle sole modificazioni per tal guisa indotte nei vasi (Stokwis, Eckhard, Knoll, Ustimowitsch, Vulpian). Ma è forse giusto, o Signori, negare per i reni ogni altra azione del sistema nervoso? A me pare che, così facendo, si darebbe troppo valore ai fatti ora conosciuti, troppo poco invece a tutti quelli, che le future indagini discopriranno. Il negare per mancanza di sicure dimostrazioni è così sfavorevole alla scoperta della verità, come l' affermare senza sufficiente valore di prove: la cosa male affermata potrebbe domani dimostrarsi falsa, quella negata vera; l' errore si eviterebbe, se in ambi i casi si sapesse aspettare dubitando. Se io non m' in-

ganno, già qualche raggio di luce mette in vista anche nella secrezione dei reni un' azione dei nervi, che non dipende dal cangiamento dei vasi; almeno io non saprei intendere senza di questa la sospensione della secrezione renale, che avviene quando ad un animale sia cauterizzato il pavimento del quarto ventricolo o sezionati i corpi restiformi o semplicemente aperta la cavità del ventre. Concederò volentieri che in tali casi la circolazione del rene sia alterata, ma, sia scarsa o lenta quanto si voglia, parmi che di quel sangue, come che sia circolante, una qualche goccia di acqua dovrebbe pur trapelare dai gomitoli malpighiani, qualche elemento proprio dell' orina dovrebbe ancora essere attratto negli epitelii de' canalini tortuosi: il rene allora non è morto, eppure la cessazione completa della sua funzione può durare in questi casi ore ed ore! Che dirò poi dell' anuria delle isteriche, che può prolungarsi settimane e mesi? E se queste modificazioni di quantità sono molto attendibili, non è forse pari o maggiore l' importanza dei cangiamenti qualitativi dell' orina per lesioni nervose? Knoll ha veduto che, sezionando uno degli splancnici, la quantità dell' orina aumenta senza che diminuisca proporzionatamente il suo peso specifico; taluna volta egli l' ha veduta farsi alcalina. Bernard invece vide l' orina torbida e alcalina del coniglio farsi chiara ed acida per lesione del pavimento del quarto ventricolo. Schiff vide lo stesso cangiamento di reazione per offesa dei peduncoli cerebrali e Longet pel taglio intracranico del nervo trigemino.

Queste considerazioni, che sembrano averci allontanato dallo studio dei nostri infermi, erano in-

vece per esso al tutto indispensabili: infatti nell' iperemia attiva del rene ottenuta per mezzo di lesioni nervose si riscontra nell' orina l' albumina e talora il sangue; onde la domanda per noi importantissima — l' albuminuria e l' ematuria sono l' effetto dell' iperemia attiva soltanto oppure alla produzione di questi due fenomeni coopera altresì l' alterazione dei nervi secretori? Io v' ho detto, come il negare quest' ultima cagione non sia consentito dai fatti, poichè essa è resa, non che possibile, probabile da alcune esperienze fisiologiche.

Nondimeno i clinici, non tenendo forse debito conto di queste, danno valore soverchio a quella per la quale è fatto manifesto che l' iperemia attiva del rene prodotta col taglio dello splancnico porta albuminuria ed ematuria. Ed ecco che il Bartels stabilisce che nella iperemia attiva del rene « l' orina è albuminosa e in diverso grado sanguigna (1) ». Il Roberts afferma del pari che « la semplice iperemia dei reni (senza infiammazione) sia da aumentato impulso del sangue entro i reni, sia per ostacolo al suo ritornare, è sufficiente a far comparire nell' orina l' albume, il sangue ed anche i cilindri fibrinosi » (2). E il Dickinson ripeteva, non ha guari, che l' urina diventa albuminosa e sanguigna non solo nella congestione passiva dei reni, ma anche nell' attiva (3).

---

(1) Harnapparat in Ziemssen's Handb. 1875, Leipzig pag. 173.

(2) Urinary and renal diseases, Third Edition, London 1876, pag. 347.

(3) Diseases of the Kidney, II Part, London 1877, p. 249.

Se questi ammaestramenti fossero da seguire, voi vedete che la nostra ipotesi d' iperemia attiva dei reni per ischemia della cute apparirebbe verisimilissima. M' era dunque necessario di metter voi sull' avviso, affinchè, seguendoli, non cadeste nella erronea diagnosi.

E a convincervi anche meglio della ragionevolezza della mia opposizione debbo ora ricordarvi un' altra serie di esperienze fisiologiche iniziate dal Robinson e seguitate fino ai nostri giorni: voglio dire della legatura di un' arteria renale o dell'aorta stessa al disotto dell' emulgenti. In queste esperienze le condizioni del fatto son ridotte già ad una semplicità maggiore e perciò parmi che ad esse spetti il massimo valore. Qui, se il disordine del sistema nervoso non è al tutto evitato, è nondimeno molto più lieve: gli effetti quindi possono più giustamente recarsi alle modificazioni del circolo. Più dimostrativa di tutti è la legatura dell' aorta al di sotto delle renali, giacchè dove invece è chiusa una di queste è molto probabile che sia messo in azione qualche congegno nervoso, che provochi nell' altro rene un aumento di funzione. Infatti, giusta l' osservazione di Cohnheim, l' ipertrofia di un rene seguìta all' atrofia dell' altro si potrebbe intendere come un effetto della iperemia collaterale sol quando l' emulgente chiusa fosse la sinistra, che è più bassa, non però quando l' arteria chiusa fu la destra: qui dunque bisogna ricorrere ad una interpretazione teleologica e dire col Cohnheim, che il sangue va *là, dove è più necessario.* Ma questo non si può più dire allorchè l'arteria legata è l'aorta: può darsi che anche qui agiscano potenze nervee non ben conosciute, ma voi comprendete che le

condizioni sembrano le meglio acconce a produrre una vera iperemia *collaterale*.

Legando un' arteria renale Robinson vide seguire una volta su cinque l' albuminuria: legando l' aorta in due animali deboli solo una volta l'orina diventò albuminosa. Anche Frerichs non potè trovare che in pochi casi qualche traccia d' albume dopo aver legato l' aorta. Mayer vide invece seguirne albuminuria abbondante. Stokwis non ne trovò alcuna traccia dopo aver compresso l' aorta sotto alle renali.

Considerando questa disformità di resultamenti nasce tosto nella mente il dubbio che le condizioni sperimentali non sieno state le medesime e che l' albuminuria, potendo essere molta, poca o nulla, non dipenda altrimenti dall' iperemia collaterale, si bene da altre cagioni, probabilmente nervose. Voi sapete che i nervi renali sono piuttosto abbondanti e si trovano tra l' arteria e la vena e all' intorno di questi medesimi vasi: una tale disposizione anatomica porta di necessità che, dovendo legare l' arteria renale, qualche lesione delle fibre nervose è quasi inevitabile, e secondo che questa è maggiore o minore, maggiore o minore sarà pure l'effetto, che ne risentirà il rene. Del resto Knoll ha fatto una osservazione per questo rispetto importantissima: egli ha veduto che allorchè si apprestava al taglio degli splancnici l' orina diventava talora albuminosa prima che quest' operazione fosse eseguita; ond' è chiaro quanto sia facile l' abbaglio allorchè s' attribuisce l' albuminuria alla iperemia collaterale. Certo, se ad un animale si legano ad un tempo l' arteria renale d' un lato e l' aorta al di sotto seguono costantemente l' albuminuria e l'ema-

turia, come videro il Robinson e il Frerichs: ma è da riflettere che in questo caso, oltre le inevitabili lesioni nervose prodotte dall' operazione, la chiusura improvvisa di due arterie così grandi deve non solo aumentare la tensione entro il sistema arterioso, ma probabilissimamente anche nel venoso, a cagione dell' incompleto vuotamento del sinistro ventricolo nel sistema aortico reso così angusto: da ciò il difficile vuotarsi delle vene polmonari nell' orecchietta sinistra e pel meccanismo a voi noto la stasi nelle vene. Uno sperimento tale parmi perciò soverchiamente complicato, e credo che per procacciargli valore converrebbe innanzi tutto ripeterlo tenendo conto delle avvertenze già fatte, poi esaminare se in congiunture patologiche si verifichi mai cagione di così grave iperemia collaterale: per ora quell'esperimento del Robinson non fa al caso nostro, poichè io ho inteso ed intendo sempre di parlare di una iperemia collaterale nè così enorme, nè accompagnata da ostacoli innormali nel circolo capillare e venoso: ebbene, in tali sperimenti l' albuminuria è incostante e, se c' è, non può recarsi neppure alla iperemia; di fatti Rosenstein potè nei cani ripetere l' esperienza di Zambeccari, asportare cioè un rene e far vivere l' animale: ora egli vide che da questa chiusura d' un arteria non seguirono nè albuminuria, nè ematuria. Stockwis legò in un cane ambedue le carotidi e ambedue le crurali e nondimeno l' orina non si fece albuminosa. Fra un fatto sperimentale così semplice e quelli tanto complessi della patologia, come potremmo noi esitare nel giudizio? Ed anche un altro sperimentatore recente, usando forse cautele maggiori degli altri prima ricordati, ha veduto che l' orina dei

conigli « si faceva più diluita, più chiara, di peso specifico più leggero e non conteneva nè albume, nè sangue, nè cilindri » sia che egli legasse un'arteria renale, sia che legasse l' aorta (1).

Qualità simili a queste prende spesso l' orina dell' uomo, se in istato di sanità s' espone per qualche tempo all' azione del freddo, per es., in un bagno. Il fatto fu notato dal Böcher, dal Lehmann e da ognuno, che abbia saputo anche mezzanamente osservare. Anche negli animali non è malagevole il verificarlo: mettendo dei conigli tosati in ambiente freddo ho veduto spesso l' orina aumentare di quantità, diventare pallida e poco sedimentosa. Un esperimento più esatto è quello di Coloman Müller, il quale contando le gocce d' orina, che colavano dagli ureteri di un cane, vide che queste non aumentavano col radere la pelle, diminuivano col riscaldarla, si facevano più numerose applicandovi il freddo. In condizioni patologiche l' orina umana sembra acquistare analoghe proprietà quando la pelle resti priva per qualche tempo della consueta irrigazione sanguigna: il prototipo di questa condizione l' avete nel periodo del freddo di una intermittente semplice, che colpisca un organismo abbastanza valido: il bisogno d' orinare si fa allora più frequente, l' orina è pallida, leggera, senza albumina, senza sangue, senza cilindri. In simili congiunture l' iperemia collaterale dei reni è probabile: ma quanto è differente l' effetto di queste ischemie cutanee dai fenomeni, che noi osserviamo coll'ischemia cutanea dei nostri infermi! Qui troviamo pro-

(1) A. Burkart, Die Harncylinder, Berlin 1874, pag. 52.

prio il rovescio: l' orina si fa scarsa, torbida, pesante, contiene albume, sangue e cilindri! La nostra ipotesi dunque, per razionale che fosse, non è vera: nè ciò vi dee recar meraviglia, chè quantunque sembri a tutta prima inevitabile che la quantità di sangue impedita ad entrare nelle arterie periferiche elevi di necessità la pressione sanguigna nei vasi centrali, pure il fatto non corrisponde sempre a questa presunzione razionale. Io ho veduto qualche volta che l' orina dei conigli posti sotto ghiaccio diventava torbidissima, scarsa, albuminosa e sanguigna. L' Horwath poi dimostrò già, che, coprendo di neve un animale, la pressione del sangue spesso non cresce.

Quando parleremo delle spiegazioni del fatto morboso, che stiamo indagando, date dai diversi osservatori, voi vedrete che la verisimiglianza di quella ipotesi sedusse la mente di molti clinici valentissimi e severi. Ricordatevi sempre che nell'organismo animale le leggi fisiche si fanno valevoli, come nella universa natura, ma d' ordinario sotto condizioni molto complesse. E certo voi non ignorate che Ludwig insieme con Worms Müller e Lesser, accrescendo o diminuendo la quantità del sangue circolante in un animale, vide che i cangiamenti della pressione in più o in meno non erano punto così cospicui, come si supponevano. Nessuno potrà più farne le meraviglie quando rifletta, che l' apparecchio vascolare è un sistema di canali, che non è nè pieno, nè sempre uniforme d' ampiezza, ma invece capace per molteplici e mirabili congegni ad adattarsi alle condizioni del contenuto.

Noi dunque dobbiamo credere che nei nostri due infermi il sangue, che non veniva più ad irrigare

la pelle, circolasse nelle parti profonde del corpo, ma che per ragioni a noi ignote o i reni non partecipano a questo aumento di liquido circolante o vi partecipano in una maniera, che in simili congiunture non è punto ordinaria.

Questa seconda opinione è la vera. Per poco che poniate mente alle qualità dell' orina, voi riconoscerete che sono distintive della *stasi renale:* tali la diminuzione notevole della quantità dell' acqua, l' aumento dei sali e del peso specifico dapprima, poi l' albuminuria, i cilindri renali e talvolta anche qualche globulo rosso. Che l' orina offra queste modificazioni quando il corso del sangue è reso difficile nelle vene renali è un fatto dimostrato avventurosamente così dall' osservazione clinica, come dall'esperienza fisiologica. Voi stessi vedeste spessissimo ch' essa presentasi colle qualità già indicate quando un vizio centrale dell' apparato circolario non compensato induca ostacoli innormali al vuotarsi del sangue venoso nell' atrio destro. Laonde io non ho bisogno d' altro per dimostrare una tale diagnosi.

Ma per avventura voi potreste rimproverarmi di avere scelto un cammino troppo lungo per giungere a questa: non valeva forse meglio dalle qualità di quell' orina indurre direttamente la stasi renale? Senza dubbio; ma vi prego di riflettere, o Signori, che questa induzione non ci sarebbe stata consentita, se prima, analizzando i sintomi attribuiti all' iperemia attiva, non avessimo rettificato gli insegnamenti che intorno a tale argomento corrono nei migliori trattati della patologia dei reni. E che poi nel caso speciale degli infermi nostri la stasi renale non fosse così facile

a riconoscere, come forse ora apparirà a taluno di voi, vi sarà fatto aperto da quello, che non ha guari io v' annunziava, che cioè spesso, spesso i casi, come questi nostri, furono interpretati per iperemia attiva dei reni. A persuadervi che in tale disamina non abbiamo usato male del nostro tempo bastivi l' esempio del Bartels. Questi, che fra i Clinici moderni fu quello, che meglio e più profondamente degli altri lesse nei meccanismi dell' alterata funzione renale, parlando di un caso simile ai nostri osservato nella Clinica di Pietroburgo, scrisse proprio questa ricisa sentenza: « Il caso permette appena una spiegazione diversa da quella di una iperemia collaterale « (1). Questo suo giudizio infatti sarebbe molto malagevole a contrastare, se si accogliesse l' opinione, che Bartels difende e che io mi sono ingegnato di dimostrarvi erronea, che è quanto dire l' iperemia attiva del rene esser valevole a portare la oliguria, l' albuminuria e l' ematuria. C' è poi un' altra considerazione, che chiarisce anche meglio la tendenza, che la maggior parte degli osservatori ebbero a riferire alla iperemia attiva la sindrome fenomenale da noi esaminata: anzitutto la qualità della cagione è così acconcia a condurre in quella ipotesi, che anche noi per evitare le insidie di un tale errore abbiamo dovuto percorrere un cammino nè breve, nè piano: poi è mestieri convenire che il concetto di *stasi renale* a noi imposto dall' analisi dei fatti è insufficiente ad appagarci del tutto: l' iperemia attiva è d' ordinario un processo di breve durata, nè qui ho bisogno

(1) Opera citata, pag. 63.

d' indicarvene le ragioni: ma la passiva è invece di natura sua molto più duratura. Perchè dunque la nostra *stasi* è tanto fuggevole? Perchè possiamo a nostra posta risuscitarla col far levare di letto l'infermo? È essa circoscrittta ai reni, è forse estesa alla cava ascendente od anche comune a tutto il sistema venoso? Per quali meccanismi potrebbe farsi una stasi circoscritta ai reni? Come potrebbe rallentarsi il corso del sangue in tutte le vene senza che esistano le ordinarie lesioni degli organi circolatori e respiratori, che sogliono produrre quell' effetto?

V' esorto a meditare da voi su tali quesiti, cui tenteremo di rispondere uniti in una delle future lezioni.

Lezione seconda.

Sommario. — Processi semiogenici delle modificazioni, che subisce l' orina nei casi di iperemia passiva de' reni. — Densità accresciuta. — Cilindri renali. — Oliguria. — Albuminuria. — Dottrina comune. — Opinione del Senator e del Bartels. — Sperimenti e teoria del Runeberg. — Opinione propria. — Emoglobinuria.

Signori, debbo innanzi tratto avvertirvi che anche oggi ci occuperemo de' sintomi della stasi renale. Nella lezione passata stabilimmo il loro valore diagnostico basandoci sull' attinenza empiricamente dimostrata tra essi e la stasi medesima. Oggi dobbiamo studiare il meccanismo di loro produzione; mi piace pertanto di darvi subito anche un secondo avviso. Il nostro studio non avrà conseguenze pratiche immediate, ma ci procaccerà soltanto un po' di luce per la comprensione dei fenomeni, che osserviamo nei nostri due infermi e che sono tanto frequenti in molti altri: io colgo volentieri l' opportunità, che ora ci si presenta, per questa indagine semiogenica, i cui resultamenti ci accadrà spesso di richiamare a memoria. Se dunque ci fosse mai tra voi qualcuno, che valutasse il pregio d' uno studio alla stregua delle ricette, questa lezione pur

troppo non sarebbe per lui. Ma per buona ventura voi sentite acuto lo stimolo della interpetrazione, sapete già molto ben gustare la voluttà di un'indagine puramente scientifica e siete convinti che alla fin fine ogni sapere è potere.

Più volte, nella passata lezione, discutendo insieme la diagnosi dei nostri due infermi d'ematuria d'inverno, io cercai di giustificarmi verso di voi per le considerazioni non brevi, cui stimai mio dovere d'invitarvi; e poichè ho ragione di sperare che siate andati persuasi del mio giudizio, così oggi comincio dal dirvi che mi compiaccio d'avere consacrato molto tempo in quella dimostrazione. Per essa infatti m'è dato ora d'eccitarvi a ripetere per vostro conto gli esperimenti attraenti e istruttivi, che noi andiamo facendo da molto tempo sui due malati: dall'osservazione di essi, meglio anche che in un laboratorio di fisiologia, potete imparare quali sieno gli effetti della stasi renale tenuta ai minimi gradi o avanzata fino ai maggiori. Qui avete due animali, in cui il fenomeno si riproduce a posta senza bisogno di quei grandi traumatismi e di quelle forti narcosi, cui è duopo sottoporre l'animale nel laboratorio. Assistete al levarsi di letto de' nostri infermi: di mezz'ora in mezz'ora invitateli ad emettere l'orina e vedrete costantemente il succedersi delle modificazioni da me indicatevi. E se volete che queste si arrestino a quel primo periodo, in cui non s'osserva che diminuzione dell'acqua ed aumento dei normali componenti dell'orina, o tenete l'infermo in ambiente riscaldato o fatelo tornare a letto appena l'orina emessa da lui v'offra quest'indizii.

Ma noi non dobbiamo farci illusioni: col concetto

di *stasi renale* sicuramente stabilito abbiamo senza dubbio conquistato in questa inesplorata regione un punto, da cui muoveranno oggimai le nostre investigazioni, ma certo non possiamo credere d'esser penetrati gran fatto nel suo interno. Sul finire della passata lezione io vi rivolgeva alcuni quesiti, a parer mio, molto acconci a farvi presentire le difficoltà, che incontreremo nello indagare la patogenesi di questa stasi: ora poi aggiungo che ànche solo rispetto ai sintomi quel concetto è sicuro, ma insufficiente. Chi di voi non iscorge a primo sguardo, che il pallore e la cianosi della cute, l'itterizia, il brivido di freddo, il senso di pienezza e d'ambascia nelle regioni dello stomaco e del fegato, il vomito, la sete intensa, gli edemi, l'emoglobinuria stessa non possono spiegarsi con una stasi renale intermittente?

Come già più volte ho dovuto ripetervi, solo le modificazioni dell'orina debbono recarsi, almeno nella massima parte, alla iperemia passiva dei reni. Ma quest'attinenza empiricamente stabilita tra la stasi renale e le modificate qualità dell'orina deve ora essere illuminata coll'investigazione semiogenica. Per oggi, ripeto, ci fermeremo in una tale disamina, la quale, oltr'essere consigliata dalla grande frequenza, con cui i sintomi della stasi renale occorrono al clinico, diventa poi necessaria per le controversie, cui dette e dà tuttora origine tra i patologi.

Il punto, in cui l'accordo è facilissimo, è quello, che concerne la cagione dell'aumentato peso specifico dell'orina nella stasi renale. Questa non suole alterare in guisa notevole la funzione degli epiteli dei canalini tortuosi, cui pare principalmente devoluto l'ufficio d'attrarre dal sangue circolante in-

torno ad essi i componenti solidi dell' orina; e *poichè la quantità d' acqua che trapela dai gomitoli è diminuita, il peso specifico dell' orina deve aumentare.*

Ma se la funzione degli epitelii non si mostra alterata, non così potrebbe dirsi del loro processo nutritizio. La presenza di essi e dei cilindri renali nell' urina indica *probabilmente* che quello è disordinato. Senza di ciò sarebbe difficile intendere come le cellule epiteliali si stacchino in abbondanza e prendano apparenze insolite. E s' è vero, come pare, che i cilindri renali non nascano da corpi albuminoidi transudati dal sangue, bensì o da fusione dell' epitelio degenerato (Axel Key) o da una secrezione sua (Oertel, Rovida), anche l' apparizione dei cilindri epiteliali, ialini e granulosi disvela l' alterazione nutritizia degli elementi suddetti. Rinnovandosi con minore celerità il sangue arterioso nei vasellini circostanti alle cellule epiteliali, diventa forse insufficiente per la loro vita regolare la quantità dell' ossiemoglobina; forse la diffusione del loro acido carbonico verso il sangue stagnante è insufficiente anch' essa; forse qualche altro prodotto della vita degli epiteli non trova libere le vie di sua normale escrezione dalla cellula e il processo nutritizio di questa si altera.

V' accenno tali ipotesi, ma vi dico subito che io stesso riconosco che sarebbe a me così difficile il dimostrarvene la precisione, come ad altri il chiarirle impossibili od anche improbabili. Quel che mi preme di bene imprimervi nella memoria è il *fatto*, che la semplice stasi renale può dare origine a cilindri ialini e granulosi. Durante l' esperimento dei nostri infermi se ne veggono talora in grandissima

copia: immediatamente prima e qualche ora dopo non se ne scorge più traccia veruna.

Questo fatto è riconosciuto da alcuni, ma è anche negato da altri o diversamente interpetrato. Fra coloro, che niegano, il Burkart è dei più recisi (1): egli s' appoggia sopra tutto su sperimenti fatti nei conigli, quantunque poi non parli che d' uno solo. Ed anche questo, al mio vedere, non è molto convincente: egli legò la vena renale e non trovò cilindri nè nell' orina, nè nel rene: il coniglio visse due giorni. Ora io vi prego di por mente alla differenza, che corre tra questa stasi sperimentale e la nostra stasi clinica: qui il sangue circola rallentato, ma circola tuttavia, perchè la vena renale è ancora aperta: là invece la vena è chiusa e il circolo cessa del tutto nella maggior parte della sostanza renale: come potrebbero vivere, ammalare, secernere quegli epitelii, cui fu tolto ogni alimento? Rallentato il circolo, la cellula ammalerà, ma, s' è tolto affatto, non può che morire. Se poi questa morte non avviene immediata per la possibilità di uno scarso circolo superstite, allora appariscono nell' orina, come occorse di vedere a Stockwis (2), cilindri epiteliali ed anche cellule renali in degenerazione grassa.

Vero è che il Burkart cerca d' avvalorare il resultamento sperimentale col fatto clinico: egli dice

---

(1) « Ich muss auf Grund meiner Beobachtung und meiner Experimente am Thier dieser Behauptung ganz entschieden entgegentreten und das Vorkommen der Cylinder bei einfacher mechanischer Nierenhyperämie bestreiten » l. c. p. 47.

(2) Journal de Mèdecine, de Chirurgie et de Pharmacie, 45.me vol. Bruxelles, 1867. pag. 23.

che nei casi di stasi s' ha talora abbondante albuminuria e nessun cilindro, altre volte scarsa albuminuria e cilindri: ond' è che quando questi appariscono devesi inferirne che la stasi è trapassata in nefrite. E in ciò si accorda col Burkart anche il Lecorché (1), il quale tra le malattie renali non distingue la stasi, ma la descrive insieme con parecchi altri processi sotto il nome di *nefrite parenchimatosa leggera.*

Nondimeno il fatto, cui accenna il Burkart, prova sol questo, che la quantità dei cilindri non tiene ragione della quantità d' albumina: ma da questo al dimostrare che quelli son sempre testimoni d' infiammazione corre per verità un gran tratto. L'apparente contraddizione dileguasi appena si riflette, che nessun fenomeno dell' organismo è legato ad una sola cagione per guisa, che cogli aumenti e le diminuzioni di questa vadano matematicamente proporzionati gli aumenti e le diminuzioni di quello. Chi niegherebbe, che ne' vizi valvolari del cuore non compensati l' edema delle estremità inferiori, l' albuminuria e l' ingrossamento del fegato non sieno effetti dell' aumentata tensione venosa? Eppure vediamo in molti apparire innanzi tutto l' edema: in altri invece è il fegato, che prima di ogni altro soffre e inturgidisce; e l' albuminuria, che talvolta si mostra nel principio del disordine, tal' altra non si vede neppure quando l' edema degli arti inferiori è enorme e s' estende al tronco. Ciò non s' intenderebbe davvero, se non si ammettesse, che oltre alla cagione comune n' esistano alcune locali forse

---

(1) Traité des Maladies des reins. Paris 1875, pag. 147.

d' indole nervosa o vascolare (paresi dei nervi vasocostrittori? atonia della muscolare delle arterie? ecc.) per le quali l' effetto comune della stasi venosa o è aggravato o è diminuito. Così, quantunque io riconosca che una iperemia passiva de' reni, la quale non sia nè molto grave, nè molto durevole, possa benissimo esistere senza provocare la formazione di cilindri, pure non duro fatica a credere che nei nostri infermi questi fossero l' effetto d' una stasi di breve durata.

Questi due pazienti sono organismi grandemente anemici, cachettici: è probabile che in simili congiunture la nutrizione dell' epitelio sia piuttosto languida e quindi minore la sua resistenza. Oltr'a ciò è da notare che, benchè la durata della stasi sia breve, pure il suo tanto ripetersi deve aver contribuito ad aumentare la tendenza, che le cellule dell' epitelio renale hanno o a segregare il cilindro o a trasformarsi in esso per un processo di metamorfosi regressiva. Finalmente è da tener conto altresì della ripetuta itterizia, poichè sappiamo che basta questa per far comparire cilindri nell' orina. Non mi chiedete, o Signori, di precisarvi in che consiste l' influenza della cachessia, delle ripetute stasi e dell' itterizia sulla cellula epiteliale del rene, perchè nè io, nè altri saprebbe dirvelo per ora: io anzi per indicarvela ho usato parole che d'ordinario mi studio d' evitare. Ma pure domando a voi: perchè non sappiamo dir questo, sarebbe forse logico il negare, che l' epitelio dei nostri infermi non si trovi in uno stato che grandemente lo dispone alla formazione dei cilindri? No certamente : se s' avessero a negare tutti i fenomeni, che non ci vien fatto di conoscere nella loro precisa condizione, oh

quanto rimarrebbero povere le nostre conoscenze delle cose naturali! E perchè negarlo, quando il fatto resiste maravigliosamente alla prova empirica dell' attinenza causale? Provocate la stasi e vedrete comparire i cilindri: toglietela e vedrete le cellule epiteliali dei nostri malati dispiegare una azione perfettamente normale. Dunque la disproporzione tra l' albuminuria e i cilindri non è argomento valido a negare la provenienza di questi della stasi.

Comprendo che a questa maniera di concludere si potrebbe anche opporre non essere dimostrato, che non potesse sorgere e scomparire insieme colla stasi un altro processo, che fosse cagione della presenza dei cilindri: ma quale, di grazia? Uno solo è possibile di supporne, la flogosi. Da questo concetto infatti nacque e per taluno vive tuttavia l' aforisma: *i cilindri renali indicano sempre un' infiammazione dei reni.* Ma io già nella passata lezione vi dissi che per ammettere una nefrite, che dura poche ore e scompare costantemente nel letto, bisognerebbe rinunciare al concetto, che fin qui abbiamo del processo flogistico: ed ora che vi suppongo convinti della esistenza d' un' iperemia passiva dei reni nei nostri infermi, aggiungo: conoscete voi, o Signori, un organo od un tessuto, nel quale la stasi sanguigna valga a provocare in poco d' ora una flogosi parenchimatosa, rapidissima, grave, intermittente? In fede mia, io non ne conosco, e perciò parmi che questa nostra osservazione debba aver peso nella disputa, che ferve da molto tempo per stabilire, se le alterazioni dell' epitelio e la formazione dei cilindri nella stasi renale debbano considerarsi piuttosto come effetto di processi necrobiotici o di flogosi parenchimatosa.

La diminuzione dell' acqua escreta dai reni è un fatto, che tutti s' accordano a considerare esistente nella stasi renale. Nè per verità è cosa malagevole intendere il modo, con cui si produce il fenomeno. Permettete che brevemente io cerchi di chiarirvelo.

Voi sapete che fisiologicamente l'acqua filtra dalle pareti dei vasellini ond' è costituito il gomitolo del Malpighi: nelle condizioni normali di vita è provveduto, affinchè quivi domini un' altissima pressione. Infatti l' arteriuzza afferente dà origine a tutti quei vasellini e poi esce dal gomitolo ritornando unica; poco dopo uscita dalla capsula di Bowmann si ridivide in una rete di capillari propriamente detti. Qui dunque molte condizioni cooperano a rendere difficile il pervenire del sangue arterioso fino alle vene: dapprima la lunghezza stessa del vasellino arterioso, poi il suo ripetuto ravvolgersi a foggia di gomitolo, da ultimo il dover traversare ancora l' angusta viuzza efferente prima di giungere nella rete capillare che è intorno ai canalini tortuosi. Questo lungo, angusto e tortuoso cammino non potrebbe essere percorso, se il sangue dell' arteria afferente non istesse tuttavia sotto una molto forte tensione: di qui pertanto il trapelare dell' acqua dal gomitolo.

Ma questo congegno, che nelle condizioni fisiologiche del circolo serve mirabilmente all' escrezione dell' acqua, diventa poi cagione di facile e grave stasi nel glomerulo, tosto che la differenza tra la tensione intrarteriosa e intravenosa diminuisce: egli è evidente che l' insorgere d' un nuovo ostacolo debba farsi valevole maggiormente là dove già in condizioni fisiologiche se ne riscontrano in

misura insolita. Il sangue, che per traversare i numerosi e sottilissimi tubi gomitolari ha dovuto vincere resistenze molto forti, non può scaturire con molta celerità dal vasellino efferente. D' ordinario un largo alveo capillare e poi numerose vene facilitano questa corrente, ma se il deflusso da queste vene è reso difficile, la debole corrente del vasellino efferente sarà molto indugiata e così diminuirà molto anche la rapidità del circolo gomitolare.

Rallentato il corso del sangue nei gomitoli malpighiani, la misura di acqua, che da essi trapela, deve diminuire. Imaginate infatti che, giunta una quantità di sangue nel glomerulo, ivi perda una porzione della sua acqua: necessariamente esso ne rimane impoverito e perciò meno di prima acconcio a cederla; i vasellini gomitolari saranno stivati di corpuscoli sanguigni e conterranno ben poco plasma, ed in vero quanto maggiore la stasi, tanto più diminuita l' orina. Ma oltr' a questo, poichè il liquido, che dalla capsula di Bowmann entra nei tubuli renali, è più scarso del solito, men celere deve anch'essere il suo correre per essi. La conseguenza di ciò è che questo liquido tenue spremuto dai gomitoli dovrà più lungamente soffermarsi in relazioni osmotiche col sangue ispessito della rete capillare, che circonda i canalini tortuosi: la quantità d' acqua, che da questi rientrerà nel sangue più denso contenuto nei capillari, dovrà essere maggiore del solito. Se pertanto men liquido entra dal gomitolo nei canalini renali e al contrario ne riesce più del solito lungo il suo cammino per essi, come potrebbe non esser diminuita la quantità, che perviene al fine negil ureteri?

Un' altra cagione d' oliguria per stasi renale fu pure messa in luce dal Ludwig. Egli vide (1) che i più sottili tubuli erano compressi dalle vene circostanti rigonfie, quindi la loro ampiezza diminuita. L' urina, dovendo passare per vie più anguste, deve anche acquistare una tensione maggiore nei tubuli tortuosi soprastanti ed è fuori di dubbio che dai gomitoli trapela tanto meno liquido, quanto maggiore è la tensione di questo entro ai canalini del rene.

Queste spiegazioni dell' oliguria nella stasi renale non dovrebbero essere cosï chiare, direi quasi evidenti, come pure a me sembrano; altrimenti non saprei intendere perchè fossero cosi spesso taciute o negate. L' Hermann, per esempio, pensa che la diminuzione della secrezione orinaria nella stasi venosa possa spiegarsi per le relazioni, che Ludwig dimostrò esistere tra i vasi del gomitolo (2). Poichè le ramificazioni del vaso afferente sono alla periferia e quelle dell' efferente invece nel centro, è difficoltata la corrente a ritroso dal vaso efferente verso l' afferente; di vero, aumentando la pressione nei vasellini centrali, i periferici rimangono compressi contro alla cassula e chiusi. Il Ludwig infatti osservò, che un liquido da iniezione penetra di leggeri dalle arterie fino al vaso efferente, giammai invece dalle vene fino alle arterie. Con tutto il rispetto, che ho per quel fisiologo, non posso tacervi che una tale osservazione mi pare

---

(1) Wiener Sitzungsberichte, XLVIII, Band, V, Heft, 1863, p. 732.

(2) Grundriss der Physiologie, Berlin 1877, p. 115 e 116.

affatto inapplicabile alla intelligenza del fenomeno, che stiamo investigando. Bisognerebbe supporre che la tensione nelle vene fosse così alta, che la corrente si facesse a ritroso da esse alle arterie. È mai possibile questo durante la vita?

Fra i clinici piacemi di nominare, a cagion d'onore, il Bartels: egli afferma ricisamente che nella stasi renale « la diminuzione della secrezione dei reni è effetto *unicamente* della diminuita tensione arteriosa » (1). Ond' è che l' oliguria non si dovrebbe propriamente alla stasi nelle vene, ma piuttosto a relativa vacuità nelle arterie e quindi noi saremmo in grado di stabilire che nei nostri infermi l'indugio, che soffre il corso del sangue, non devesi già ad ostacoli innormali lungo l' alveo venoso, ma è conseguenza della diminuita pressione arteriosa: infatti, come sapete, la celerità del circolo capillare è proporzionata alla differenza di pressione tra le arterie e le vene.

Di qui si fa aperto, Signori, il profitto, che talora può trarsi dallo studio della semiogenesi. Oltre che è dovere d' ogni medico razionale d' innestare, fin che è consentito dai fatti, ogni gemma sbocciata dall' osservazione sperimentale nel tronco annoso dell' osservazione clinica, l' investigare la genesi dei sintomi diventa una necessità pratica quando s' abbiano innanzi forme morbose, a comprender le quali nè i nostri antecessori, nè i contemporanei ci forniscono molto valido aiuto. Se l'affermazione del Bartels meritasse pieno assenso, noi potremmo fare un passo innanzi nella nostra

---

(1) Loco citato, pag. 187.

diagnosi e stabilire che la stasi renale è promossa nei nostri infermi dall' abbassarsi della tensione intrarteriosa. Ma io non posso accogliere come giusta e completa la spiegazione di quel Clinico insigne. Anch' io ho per fermo che d' ordinario l' oliguria nella stasi renale tenga in buona parte ragione della debole pressione del sangue entro ai gomitoli malpighiani, poichè il più delle volte sono vizi valvolari del cuore o malattie del miocardio, del pericardio o dei polmoni, che provocano la stasi renale: ora in queste condizioni voi sapete che la tensione aumenta nelle vene e diminuisce ad un tempo nelle arterie: è chiaro, che se l' acqua trapela dai vasellini del gomitolo per l' altissima pressione, che ivi domina, ogn' indebolire di questa pressione deve aver per effetto una diminuzione dell' acqua escreta. Ma questa non è di certo la ragione unica dell' oliguria, come voleva il Bartels: non dirò che al letto dell' infermo ci è dato spessissimo d' osservar malati o anemici o con vizi cardiaci nel periodo di compensazione, ne' quali un abbassamento della pressione arteriosa pare innegabile, e nondimeno la quantità giornaliera d'orina non è punto diminuita: non posso però tacervi che, comprimendo in via sperimentale una vena emulgente, la secrezione orinaria vien meno, quantunque la pressione arteriosa non sia abbassata. E lo stesso fatto dimostrò già (1) il Ludwig anche nel rene morto: facendo penetrare nell' arteria renale una soluzione di gomma e di sal di cucina sotto

(1) Einige neue Beziehungen zwieschen der Bau und der Funktion der Nieren, Wiener Sitzungsberichte, v. XLVIII, 1863.

la pressione d' un metro d' acqua, egli vedeva scolare il liquido e dall' uretere e dalla vena renale, ma appena compressa questa il liquido, che colava dall' uretere, scemava, e, se la chiudeva affatto, lo scolo dall' uretere cessava del tutto. È dunque indubitato che la stasi, proprio la stasi come tale, reca l' oliguria, quantunque non sia da negare che il più delle volte essa sia avvalorata nella sua efficacia anche dalla indebolita pressione arteriosa.

A dimostrare la verità della propria opinione il Bartels reca un fatto di trombosi della vena cava inferiore, nel quale l' orina, durante l' osservazione dell' infermo in clinica, *non era diminuita* (1). Ma là dove esistono sperimenti così dimostrativi, che cosa può mai valere *un solo fatto clinico?* Bisognerebbe che almeno quest' uno non consentisse dubbi: eppure, ascoltate e giudicate. Nel caso ond'è parola la vena cava fu trovata ristretta proprio sotto al suo punto d' ingresso nel solco del fegato e chiusa da un trombo antico degenerato in grasso: la sua avventizia ingrossata (periflebite) e la sostanza epatica prossima convertita affatto in tessuto cicatriziale e quindi ristretto il solco per la vena cava: nel fegato parecchi tumori gommosi. Con alterazioni tali pare a me che sia lecito sospettare che il sangue delle vene sopra-epatiche non trovasse affatto libero il varco alla cava. Il circolo intraepatico sarà poi stato libero almeno? Colle lesioni epatiche rinvenute nel cadavere e coll' ascite c'è pure da dubitarne grandemente. Un edema enorme si estendeva dai piedi all' arco costale: la cute

---

(1) Loco citato, pag. 39.

non era pallida, come negli arti edematosi è consueto vedere, sibbene cianotica: dunque il sangue degli arti inferiori, delle pareti addominali, una parte certo di quello contenuto negli organi addominali non potevano liberamente far ritorno al cuore. Ora una stasi così grave e così diffusa non avrà portato una minor tensione nelle arterie? Che l' ostacolo si trovi nell' orifizio auricolo-ventricolare sinistro o nel destro o nelle cave, pel ventricolo sinistro e per l' aorta resulta sempre il medesimo effetto, che è quanto dire la diminuzione della quantità del sangue, che in ogni diastole vi perviene: sicchè l' argomento del Bartels non sarebbe per avventura di quelli che provano troppo? Ma, senza questo, io domanderei: un uomo con edema, con gomme parecchie al fegato, con albuminuria ed ematuria, che duravano da due o tre mesi, poteva avere un sangue non idroemico? E se l' aveva tale, non poteva questa idremia accrescere la secrezione orinaria? E i reni in questi due o tre mesi di così forte iperemia eransi conservati del tutto normali?

Voi vedete, o Signori, che le condizioni di quest' unico fatto son si complesse, che noi non possiamo concedergli il valore attribuitogli dal Barfels: per contro non possiamo negarne uno grandissimo a que' semplici sperimenti, che or ora vi ricordava. L' oliguria pertanto, essendo o potendo essere effetto unicamente di stasi, è abbastanza spiegata da questa e non ci consente d' indurre che essa sia provocata o accompagnata da indebolimento della pressione arteriosa.

Più che sulla genesi dell' oliguria i dubbi e le controversie sorgono su quella dell' albuminuria da

stasi. Dove il processo flogistico o la degenerazione amiloidea ha modificato le membrane, traverso cui deve passare il secreto dei reni, facile è il credere che le alterazioni dell' orina abbiano origine dalle alterazioni delle membrane secernenti: ma qui, dove il tessuto renale apparisce sano, la spiegazione del fatto si è dovuto cercarla quasi unicamente nella modificata pressione del sangue. Non già che manchi del tutto chi voglia recare anche quest' albuminuria alle alterazioni dell' epitelio renale: tale è il Lecorché.

Ma quest' opinione è cosi manifestamente erronea, che non accade fermarsi a lungo per riconoscerlo. Innanzi tutto converrebbe fosse dimostrato, che nello stato normale l' orina non contiene albume a causa di un' azione qualunque dell' epitelio dei canalini renali, ed invece questo non è nè dimostrato, nè verisimile. In secondo luogo la Patologia attesta, che ci possono essere alterazioni estese o abbondanti distruzioni dell' epitelio (degenerazione grassa, cirrosi renale) le quali non danno che poca albumina e talora punto. Nelle gravi e durevoli itterizie le cellule dell' epitelio renale sono infiltrate di pigmento biliare e mostransi fortemente colte dalla degenerazione granulo-grassosa: nell' orina trovansi anche cilindri ialini tinti in giallo, eppure il più spesso manca ogni traccia d' albumina. Finalmente l' opinione in parola non ha nemmeno in suo favore il fatto, che albuminuria non esista mai senz' alterazione dell' epitelio: nei nostri infermi i cilindri e le cellule epiteliali staccate compariscono nell' orina sol quando il disordine renale è grave, chè in principio dell'accesso e, se l' ambiente non è molto freddo, anche du-

4

rante tutto l' accesso si trova bensì una modica quantità d'albume, ma nessuna cellula renale e nessun cilindro; nella legatura sperimentale della vena emulgente l' albuminuria è effetto istantaneo, laddove gl' indizi dell' alterazione epiteliale seguono molto dopo od anche possono mancare del tutto, se la stasi non si protrae lungamente; in clinica poi è ovvio l'osservare malati di cuore con transitoria e lieve albuminuria senza che venga fatto di scorgere nell' orina nè cellule, nè cilindri renali. Questi fatti non sono certo del tutto contrari all' opinione di Lecorchè, poichè si può sempre supporre che un' alterazione dell' epitelio esista anche quando non è rivelata da alcun fenomeno, ma voi vedete di leggeri che una dottrina resa già molto inverisimile per le ragioni dette innanzi non può più trovar sostegno in quest' unica ipotesi.

Da ciò è seguito che i più sono convenuti nel credere che la stasi basti da sola a generare l' albuminuria, e per verità oggimai non se ne può più dubitare ragionevolmente. Ma è forse per la lentezza, con cui il sangue trapassa per i reni, che l'albuminuria si produce? Anche su questo punto la maggior parte dei Patologi si trova concorde nel rispondere negativamente o, a dire più giusto, a non muoversi neppure un tale quesito e a credere invece come necessario, che l' uscita dell' albumina dai vasi sia l' effetto dei cangiamenti indotti dalla stasi nella pressione del sangue entro ai vasi renali. La controversia comincia là dove si tratta di stabilire la natura di questo cangiamento: è forse un aumento od una diminuzione della pressione? È dai gomitoli o d' altronde, che l' albume dell' orina scaturisce?

L' opinione più verisimile e quindi anche la più antica e la più diffusa è che la stasi aumenti la pressione nei gomitoli malpighiani: l' albumina, che a pressione normale è trattenuta entro di essi a causa della sua poca diffusibilità, trapela invece quando la forte distensione dei vasi amplia il diametro dei pori, che si credono esistenti nelle loro pareti.

Questa dottrina, che per più decenni godè tra i Patologi di un favore quasi incontrastato, subì negli ultimi anni scosse non lievi e, strano a dirsi! affatto di recente è stata sostituita da una dottrina opposta, la quale suona appunto così: l' albuminuria da stasi dipende dalla diminuzione della pressione sanguigna nei glomeruli del Malpighi. Le ragioni che han condotto alcuni Patologi a tali conseguenze, non sono a tutta prima così chiare, come quella che or ora io vi rammentava esser stata per lungo tempo valevole a rendere verisimile l'antica ipotesi.

La prima scossa venne dal Prof. Senator. Egli dimandò : se la tensione nei vasi gomitolari è così accresciuta da far trapelare l' albumina, com' è che l' acqua trasudata sotto così forte pressione invece di crescere scema ? A suo giudizio, la ragione è questa : nel gomitolo essa è diminuita e quindi l' acqua escreta è minore, ma nel reticolo interstiziale è al contrario aumentata e quindi da esso trasuda albumina. Il perchè di tanto disparati effetti è chiarito dal Senator colle parole seguenti (1): « i go-

(1) Virchow's Archiv, Bd. 60, Ueber die im Harne vorkommenden Eiweisskörper.

mitoli malpighiani nella stasi sanguigna generale trovansi in condizioni più favorevoli di qualunque altro distretto capillare. Ogni ostacolo al deflusso venoso agirà prima e più fortemente nel sistema capillare interstiziale; di qui poi il ristagno si propagherà nelle arterie renali preferendo la direzione della resistenza minore. Mentre dunque i vasi interstiziali, come tutti gli altri capillari del corpo, trovansi sotto l' intera influenza dell' aumentata tensione venosa, i gomitoli del Malpighi non hanno da sopportare che una parte di quest' aumento di tensione » ora poichè « in questi la diminuzione della pressione arteriosa si fa valevole in tutto, l' aumento della venosa soltanto in parte » e poichè d' ordinario colla stasi venosa generale s' ha anche l' abbassamento della pressione nelle arterie, così nei vasi gomitolari deve dominare una *pressione anormalmente bassa.*

Quest' idea del Senator è stata accolta con favore. Bartels pel primo la disse *giustissima* (sehr richtig) (1) e fondò poi su di essa la spiegazione dell' albuminuria nei malati di cuore, ch' egli dice « conseguenza d' innormale elevazione della pressione sanguigna *nelle vene renali* e crede che l'albume non trapassi nei canalini renali dai gomitoli vascolari del Malpighi, ma invece *dalle pareti dei capillari intertubulari* » (2). Benchè dissenta dal Bartels in quest' ultima opinione, il Professore Runeberg (3) s' accorda pienamente con lui nel

---

(1) Loco citato, pag. 38.

(2) Loco citato, pag. 188.

(3) Deutsches Archiv für Klin. Med. Bd. 23, I, II, III, Hefte, 1878-79, pag. 228.

giudicare il concetto fondamentale manifestato dal Senator. Il Runeberg, muovendo dallo stesso punto, è giunto però anche più oltre ed ha negato anche che la pressione accresciuta nei capillari intertubulari possa esser la causa dell' albuminuria nella stasi. Ma prima che io vi dica le ragioni, da cui egli fu condotto a credere che quella causa sia invece nella *diminuita pressione sanguigna entro ai glomeruli*, conviene che ci fermiamo ad esaminare, se questa parte della dottrina, in cui s' accordano appieno Senator, Bartels e Runeberg, meriti davvero d'esser tenuta per dimostrata.

Questa parte, o Signori, è infatti di capitale importanza per la questione, che ci occupa: essa richiede poi una disquisizione piuttosto sottile; perciò vi prego di essere bene attenti. Innanzi tutto poniamo esattamente la questione. La premessa fondamentale, che è comune alle dottrine degli autori sopramenzionati, è la seguente: *nella stasi renale la pressione nei vasi gomitolari diminuisce.* Quali sono le prove? La prima è la diminuzione dell' acqua escreta. Ma se è vero ciò che io mi sono ingegnato di dimostrarvi parlando dell' oliguria, questa non è argomento valevole. Il rallentamento del corso del sangue per i reni basta a spiegare il fenomeno: l' abbassamento della pressione intraglomerulare è dunque *un'ipotesi non necessaria* ed essa per conseguenza non può servire a dimostrare vera la dottrina, che ne fu dedotta.

La seconda ragione è ipotetica anch' essa, quantunque prenda del pari le mosse da un fatto non dubbio, che è quanto dire essere la stasi renale quasi sempre associata a malattie, che han per effetto un abbassamento della pressione arteriosa. Vi

ho già esposto il pensiero del Senator colle sue stesse parole: or eccovi quelle, con cui il Runeberg cerca di dilucidarlo « Tanto il ragionamento teoretico, quanto i sintomi mostrano manifestamente, che nelle condizioni accennate si verifica non un aumento, ma al contrario un abbassamento della pressione sanguigna. Noi ce ne persuaderemo di leggeri, se terremo conto esatto del modo, con cui si dispongono le attinenze della pressione nei reni con impedito deflusso venoso, per esempio, nei frequenti casi di vizii cardiaci non compensati. Questi han tutti in comune, che in ogni sistole è spinta nel sistema arterioso una quantità di sangue minore dell' ordinaria, di guisa che ne segua una diminuzione della pressione laterale nelle arterie ed un aumento di pressione nel sistema venoso. Ma poichè questo ha una capacità ed una elasticità molto maggiore, la pressione in esso non sale tanto, quanto vien meno nelle arterie. La pressione sanguigna nei gomitoli è regolata da quella esistente nelle arterie e qui in conseguenza è notevolmente diminuita. Com'è detto, la pressione nelle vene non è relativamente considerevole ed oltre a ciò non può dispiegare in grado notevole la sua azione sui glomeruli tra perchè tra di essi e le vene v'hanno i vasi efferenti ed il sistema capillare interstiziale, tra perchè una parte delle ramificazioni dell'arteria renale passa direttamente nel sistema capillare interstiziale senza formare innanzi gomitoli ».

Vi confesso, o Signori, che se mi domandaste in che modo queste particolarità anatomiche abbiano l'effetto ad esse attribuito sulla pressione intraglomerulare, io sarei costretto a ripetervi le parole stesse del Senator, che già vi ho citato. Si

direbbe che anche il Bartels e il Runeberg abbiano trovato la medesima difficoltà ad esprimere quel concetto, poichè anch' essi non sanno che ripetere testualmente queste parole del Senator « Ciascun ostacolo al deflusso venoso influirà dapprima e più fortemente nel sistema capillare interstiziale; di qui poi la stasi all' indietro si propagherà verso le arterie renali e di preferenza nella direzione della resistenza minore. Mentre dunque i vasi interstiziali, come tutti gli altri capillari del corpo, trovansi sotto l' influenza dell' aumentata tensione venosa, i gomitoli vascolari non hanno da sopportare che una parte di questo aumento di tensione ».

Ebbene, o Signori, o io m' inganno o la fortuna, che s' ebbero queste parole, non è dovuta alla loro precisione, ma all' oscurità del concetto, che dovrebbero esprimere. Anatomizziamole alquanto: che vuol egli dire « la stasi si propagherà verso le arterie? » In linguaggio fisiologico parmi che si dovesse tradurre così: la tensione cresciuta nelle vene e nei capillari interstiziali porta, che sieno aumentate le resistenze, che il sangue scorrente per le arterie incontra nei capillari; ora i vasi, che immettono nel sistema intertubulare, sono le scarse arterie rette e i vasellini efferenti e l' effetto della stasi dev' essere identico sulle une e sugli altri. E seguitando l' analisi, ditemi, di grazia, o Signori: che comprendete voi quando udite parlare di *una stasi nei capillari, che si propaga verso le arterie in direzione di resistenza minore?* Che una *corrente* si diriga di preferenza nei vasi, in cui le resistenze sono minori, io lo comprendo benissimo: ma certo da capillari verso arterie non si può parlar di cor-

rente. Dunque la differenza degli effetti, che la stasi capillare produrrà nelle arterie, non può dipendere che dalla differenza nel grado di velocità, che possiede ancora il sangue allora che entra dall' arteriuzza nei capillari, poichè è chiaro che gli ostacoli maggiori indotti dalla tensione di questi saranno meglio vinti da una corrente forte che da una debole; ora la velocità della corrente, che sbocca nei capillari, è proporzionata alla forza impressa al sangue dalla contrazione ventricolare, meno quel tanto di essa, che fu consumata per vincere le resistenze incontrate per via: parrebbe dunque che il sangue, che ha raggiunto l' arteria afferente, ha già traversato il gomitolo e finalmente ha trapassato anche l' angusto vasellino efferente debba aver perduto della sua *vis a tergo* più di quello, che giunge dalla più brevi e rette arterie nutritizie: la stasi per conseguenza dovrebbe anzi esser maggiore nei vasi glomerulari che altrove. E se è così, che cosa significa mai il dire che « nei gomitoli la diminuzione della pressione arteriosa si fa valevole in tutto, l' aumento della venosa soltanto in parte?» Come si può intendere che « mentre i vasi interstiziali trovansi sotto l' intera influenza dell' aumentata tensione venosa, i gomitoli malpighiani non hanno da sopportare che una parte di quest' aumento di tensione?» Certo non può essere che la tensione delle arterie, che dominerà nei vasi gomitolari; ma in questi si farà valevole tutto l' effetto della stasi venosa ed interstiziale, poichè il sangue, che ha traversato il glomerulo, non può punto o solo in minima parte (Ludwig, Krause), evitare il passaggio della rete capillare intertubulare, ma deve trapassare per essa

prima di giungere nelle vene; se pertanto in questa rete capillare la tensione venosa *si fa valevole in tutto,* il vasellino efferente ne dovrà risentire intero l' effetto; ora l' aumento delle resistenze opposte a questa corrente deve avere la conseguenza medesima, che si osserva in qualunque altro punto del sistema sanguigno, cioè dire che *la tensione deve elevarsi* nella regione vascolare che è sopra all' ostacolo, e questa nel caso in discorso è costituita appunto dal vasellino efferente e dal gomitolo.

Vero è però che d' ordinario a questa causa, che tende ad elevare la tensione nei vasi gomitolari, un' altra se n' aggiunge, che avrebbe l' effetto opposto; tale è appunto la diminuzione della pressione arteriosa. In conseguenza di questa diminuzione la corrente sanguigna, che perviene nel gomitolo, possiede senza dubbio minor forza e quindi la distensione da essa operata sulle pareti vascolari *dovrebbe esser minore;* ma poichè la stasi nella rete capillare interstiziale e nel vasellino efferente produce anche stasi intraglomerulare, una parte di forza della corrente, non esplicandosi più col movimento del sangue, deve spiegarsi in forma di forza distensiva dei vasi e quindi la tensione nei gomitoli *dovrebbe esser maggiore:* se mi consentiste la similitudine, vi direi che la sorgente della forza è diminuita, ma il gomitolo è in compenso diventato *un condensatore* di essa.

Ora quale di queste due opposte cagioni avrà valore preponderante nel caso concreto? Sarebbe, al veder mio, assai malagevole il determinarlo *a priori;* se invece si giudica dal fatto si trova che può prevalere ora l'una ed ora l' altra. Ciò, che a me pare debba rispondere al quesito, è la mag-

giore o minore pienezza del glomerulo; ed infatti l' osservazione microscopica di reni nella condizione di stasi dimostra, che non sempre i gomitoli sono distesi, e quindi è da supporsi che in tali casi rarissimi abbia prevalso la diminuzione delle pressione arteriosa: ciò s' osserva massime quando la stasi lungamente durata condusse già il rene all' *indurimento cianotico*. Quel che però accade di vedere *quasi sempre* in casi recenti è la pienezza dei vasellini gomitolari oltre il loro diametro normale e talora in misura soverchia: il che significa che dunque nei gomitoli dominò una tensione più elevata della normale. Questa è o parmi che sia una prova non dubbia della erroneità delle premesse escogitate dal Senator ed accolte come ottime dal Bartels e dal Runeberg.

Nè per verità sembrami gran fatto più felice l'applicazione che di quelle erasi fatta per ispiegare come nella stasi renale avvenga che, pur diminuendo l' orina, s' abbia l' albuminuria. Pel Senator e pel Bartels l' acqua diminuiva, perchè la tensione intraglomerulare era venuta meno: l' albumina trapelava dai capillari interstiziali, perchè in questi la tensione era accresciuta. Ma, per accresciuta che sia, questa non potrà mai nè superare, nè uguagliare quella dei vasi gomitolari, chè altrimenti il sangue dovrebbe correre a ritroso dai capillari intestiziali ai gomitoli in forza di quella legge, per cui il sangue circola sempre dal punto di maggior tensione verso quello di tensione minore. Se pure una tale ipotesi si volesse reputare razionale, ne seguirebbe come necessaria conseguenza la cessazione della secrezione orinaria, poichè il circolo intragomitolare dovrebbe estinguersi del tutto, non

potendosi concepire giammai che il sangue del glomerulo, impedito di penetrare nei vasi capillari interstiziali, possa riedere invece verso l'arteria afferente. Se quindi l'ammettere, che la tensione nei vasellini del gomitolo malpighiano possa non esser superiore a quella, che domina nei capillari intertubulari, *è assurdo*, qual ragione resta più per ispiegare che da questi ultimi capillari *meno tesi* trapeli albumina e non ne trapeli invece da quelli necessariamente *più tesi* che costituiscono il glomerulo?

Non prolungo di più quest'analisi, perchè spero d'aver già dimostrato, che la dottrina del Senator e del Bartels non è solida nelle premesse, nè rigorosa nelle deduzioni. Nondimeno il ragionamento teorico del Senator, che tradotto, come io ho fatto, nei termini precisi del linguaggio fisiologico, non regge più alla critica, non fu senza utili effetti per la scienza. Il Runeberg, persuaso della bontà di quel ragionamento, non potè poi convenire nell'applicazione, che il Senator e il Bartels ne avevano fatta alla dottrina dell'albuminuria. Egli accetta soltanto quella parte di essa, che spiega l'oliguria da stasi, mediante la diminuzione della pressione intraglomerulare, ma il far trasudar l'albumina non dai gomitoli, sibbene dai capillari intertubulari pare a lui che sia (1) « un' opinione appena verisimile: basta considerare, che questi capillari non confinano immediatamente coi canalini renali, ma sono circondati da spazi linfatici, i quali raccolgono il liquido trasudato dai capillari e l'avviano per i vasi linfatici; oltr'a ciò questo trasu-

(1) Loco citato, pag. 56 e 57.

dato per potersi mescolare all' orina deve traversare una membrana propria in molti casi perfettamente normale ed un epitelio del pari normale, tessuti che, come l'esperienza ha dimostrato, posseggono in grado cospicuo la proprietà di impedire il passaggio dell' albumina; finalmente quell' opinione non è conciliabile col concetto più razionale, che nello stato odierno del sapere dobbiamo formarci intorno al meccanismo della secrezione orinaria.

Anche meno soddisfacente diventa questa teoria nei casi in cui qualunque aumento di pressione nei capillari interstiziali manca. Infatti gli esperimenti di Munk, di Stockwis e di altri han dimostrato che, se si lega l' arteria renale, segue spesso l'albuminuria subito dopo l' operazione. »

L' erroneità della conseguenza poteva fare avvertito il Runeberg della fallacia delle premesse; ma poichè egli non dubitava, nè dubita della bontà del ragionamento del Senator, dovè molto avventurosamente sorgere nell' animo suo la diffidenza verso l' asserita genesi dell' albuminuria da aumento di pressione vascolare. A dileguare il dubbio egli istituì una serie d' importanti indagini sulla filtrazione delle soluzioni d' albumina a traverso membrane animali (1). Da quelle indagini resultò come fatto più notevole, che ciò che s' era creduto fino ad ora intorno all' effetto della pressione non risponde punto alla verità. Eccovi le più importanti conclusioni dell' autore colle sue stesse parole:

« La velocità di filtrazione *per una pressione*

---

(1) Ueber die Filtration von Eiweisslösungen durch thierische Membranen, *Archiv für Heilkunde, Leipzig*, 1877, Erstes Heft.

uguale è essenzialmente diversa, secondo che prima abbia agito sulla membrana una pressione maggiore o minore o nulla. Se minore o nulla, la filtrazione è maggiore; se per contro aveva agito sulla membrana una pressione maggiore, allora la velocità di filtrazione è minore di prima.

La velocità di filtrazione cresce e decresce in genere col crescere e decrescere della pressione, ma non in una relazione affatto proporzionale, bensì aumenta in grado tanto minore, quanto più la pressione si eleva. Ciò vale specialmente per le soluzioni albuminose e per le emulsioni.

Usando una membrana nuova o tenuta in riposo la relativa proporzione di albumina nel liquido filtrato è dapprima maggiore, ma col durare della filtrazione diminuisce fino ad una certa misura, nella quale persiste costante, se la pressione rimane la stessa.

Appena raggiunta questa relazione costante la proporzione relativa dell' albumina nel liquido filtrato diminuisce coll' aumentare la pressione, cresce invece col diminuire di questa (1).

---

(1) A questo risultamento contraddice ricisamente quello ottenuto più di recente da David Newmann (Journ. of Anatomie and Physiologie, vol. XII) e che io conosco soltanto per il sunto, che se ne legge a pag. 442 della *Revue des Sciences médicales*, *avril* 1879. Ivi è detto che « la proportion d'albumine dans le liquide exsudé est en rapport avec la pression, augmente, et diminue avec elle ». È da supporre che resultamenti così opposti sieno dovuti al non avere il Newmann tenuto conto dello stato di pressione antecedente e al non trovarsi le sue membrane nello stato, che il Runeberg chiama di *relazione costante*. Di fatti anche il Runeberg ottenne effetti contraddittori prima di por mente a questa condizione importantissima.

Per un medesimo grado di pressione la relativa proporzione d'albumina nel liquido filtrato è molto maggiore, se la membrana fu prima liberata per qualche tempo dalla pressione di quello che se fu tenuta sotto l'azione di questa.

Le emulsioni finissime si comportano relativamente al liquido filtrato precisamente come le soluzioni albuminose. »

Voi scorgete subito la deduzione, che da questi fatti può trarsi per la dottrina dell'albuminuria da stasi. L'idea, che la tensione maggiore del liquido sanguigno entro ai reni favorisse l'uscita degli albuminati, era a tutta prima così simile a verità, che ebbe valore assoluto nella scienza, come se fosse stata provata indubitabile: gli esperimenti del Runeberg dimostrarono invece che non era se non un *dogma di fede*, come egli stesso dice, poichè aumentando la pressione la proporzione dell'albumina, invece di crescere, scema (1).

Ma il Runeberg non si è contentato di correggere un errore così antico e così generale: egli ha voluto riedificare la dottrina dell'albuminuria da stasi dandole a fondamenta i fatti da lui dimostrati. Voi avete veduto che il punto di partenza fu nel ragionamento del Senator da lui accettato

---

(1) Ciò non toglie che anche oggi, come prima delle esperienze di Runeberg, si seguiti ad asserire, che nella stasi renale l' « increased tension is transmitted backwards to the renal capillaries, which in turn become engorged, and their walls are thereby attenuated — *a condition highly favourable* to the transudation of the serous constituents of the blood through their coats ». Reynold's System of Medicine Vol. five, London 1879, pag. 484.

per valido : la conseguenza scaturì molto facile dalla considerazione, che segue: se nella stasi renale l'albumina non può venire dai capillari interstiziali, dovrà venire per necessità dal gomitolo: ora poichè nel gomitolo deve dominare, secondo il ragionamento suddetto, una pressione *anormalmente bassa*, e poichè l'esperimento dimostrò che, diminuendo la pressione del liquido, la quantità relativa dell'albumina filtrata aumenta, l'albuminuria da stasi non può aver ragione che nella diminuita pressione del sangue entro al glomerulo.

A riprova della validità di questa conseguenza il Runeberg ricorda l'albuminuria provocata da M. Herrmann e da Overbeck col restringere o col chiudere per breve tempo l'arteria renale. Ed infatti in casi, come questi, non si può in alcun modo pensare ad aumento di pressione, poichè l'affluire del sangue è anzi diminuito. Nè d'altra parte è da obbiettare che in questi esperimenti l'albuminuria potesse dipendere da offesa dei nervi dei reni, poichè le condizioni sperimentali eran determinate così che non consentono dubbio a questo riguardo. Laonde per ispiegare l'uscita dell'albumina in questi casi « non si può pensare che alla diminuita pressione nei glomeruli (1). »

Finalmente il Runeberg trova la conferma della sua teoria nelle condizioni, che clinicamente sogliono accompagnarsi coll'albuminuria. Così, ad esempio, il cholera e la gastroenterite acuta dei bambini portano l'albuminuria, perchè in entrambe

---

(1) Deutsches Archiv. f. klin. Med., Bd. 23, III Heft, 1879, pag. 235.

le malattie la pressione arteriosa vien meno a causa delle abbondanti perdite di liquido, che si fanno dallo stomaco e dalle intestina. L'albuminuria, che s'ha talora per chiusura dell'uretere, dipende dall'aumento della pressione nei canalini renali, per la quale è resa *relativamente* minore quella del glomerulo, poichè diminuisce la differenza di pressione tra il liquido contenuto nei vasi gomitolari e quello contenuto nei canalini renali. Le malattie del cuore, dei polmoni, del sistema nervoso diminuiscono la pressione arteriosa e quindi provocano l'uscita dell'albumina dai vasellini del glomerulo. Anche l'albuminuria febbrile è spiegata dal Runeberg coll'indebolimento del cuore e la paralisi delle arterie e de' capillari, onde poi la diminuzione della pressione arteriosa. L'avvelenamento da piombo e da iodio porta una contrazione spasmodica delle fibre muscolari delle arterie, perciò diminuisce l'afflusso del sangue ai gomitoli, la pressione in essi vien meno ed ecco la solita condizione genetica dell'albuminuria: il fosforo e l'acido solforico al contrario ledono la forza del cuore, paralizzano le fibre muscolari delle arterie, offendono la innervazione di esse e così conducono del pari all'abbassamento della pressione intraglomerulare. Molte altre albuminurie reca il Runeberg alla medesima causa, ma voi mi saprete grado se io ve ne faccio grazia per non protrarre di soverchio questa lezione.

Quel che non m'è dato di tacere, quantunque per l'amore alla scienza mi spiaccia il dirvelo, è che anche questa giovanissima teoria nata dallo sperimento non ha, a mio vedere, maggiore vitalità della vecchia. Io non dico che gli esperi-

menti sien pochi o che non sieno stati fatti colla esattezza desiderabile. Ma chi non sa che anche con buoni materiali si può fabbricare un edificio, che crolli? I fatti sono certamente il fondamento d'ogni sapere, ma non hanno alcun valore o ne hanno uno falso, finchè questo non sia criticamente stabilito da un rigoroso ragionamento. Sia pur verissimo che da una membrana animale sottoposta a forte pressione trasudi un liquido, nel quale la proporzione dell'albumina sia minore che in un altro liquido trasudato sotto una pressione più debole; ma da questo segue forse che l'albuminuria da stasi dipenda dall'infievolirsi della tensione intragomitolare? No per certo, poichè la incognita non istà nell'ignorare *se a pressione minore trapeli più o meno albumina* da una membrana animale, ma invece nel non conoscere *come una membrana, che* nelle condizioni normali *non lascia trapassare l'albumina*, *diventi invece permeabile* ad essa in condizione di malattia. Ora il Runeberg non ha dimostrato questo; anzi non ha neppure dimostrato che l'albumina traversi una membrana animale più facilmente a pressione minore che a pressione maggiore. Egli nelle sue conclusioni non parla che di *contenuto d'albumina relativo*, non della quantità assoluta: è evidente che, a pressione maggiore, aumentando la quantità dell'acqua trasudata, la proporzione relativa dell'albumina poteva diminuire nel liquido filtrato, quantunque la quantità assoluta di essa rimanesse la stessa. Ed infatti nella esposizione delle sue esperienze si trova l'osservazione seguente, ch'io vi dico colle parole medesime dell'autore. « Nel fatto si mostra questo fenomeno fisiologicamente importante, cioè che la quantità assoluta dell'albumina filtrata si mantiene pres-

so che identica (1) *con qualunque grado di pressione* ». È proprio da maravigliare come il Prof. Runeberg non abbia scorto la conseguenza immediata di questo fatto: di vero, se la quantità d'albumina non cangia per il cangiar della pressione, vuol dire, a parer mio, che il trapelamento dell'albumina non tiene ragione colla pressione; come può dunque avvenire che nella stasi l'albuminuria sia effetto della diminuita tensione nei vasellini del gomitolo? Una sana logica, se io non erro, avrebbe dovuto condurre in un pensiero opposto, imperocchè se in una membrana permeabile dall'albumina i diversi gradi di pressione, benchè molto efficaci a modificare il trapelamento dell'acqua, sono quasi del tutto o del tutto incapaci a modificare la quantità dell'albumina filtrata, come potrebbero poi diventar valevoli a far trapelare l'albumina per una membrana, che non è permeabile nè punto, nè poco da essa? Evidentemente, se quest'azione non ha potere *sul grado* della permeabilità già esistente, tanto meno può averne a determinare questa qualità là dove non è.

E se la diminuzione della pressione sanguigna entro ai vasi gomitolari non è condizione fisicamente bastevole a spiegare l'albuminuria, nemmeno possono considerarsi bastevoli i fatti clinici addotti a dimostrare l'esistenza di quella diminuzione, che è supposta causa efficiente dell'albuminuria. Non dirò che in molti degli esempi citati dal Runeberg ci può essere sospetto ragionevolissimo d'alterazioni materiali del rene stesso o

(1) Archiv des Heilkunde, l. c., pag. 42.

d' influenze nervose: chi vorrebbe credere, per esempio, che l'albuminuria del cholera dipenda dalla diminuzione della pressione sanguigna quando si sa che è tanto frequente di riscontrare nel tessuto renale dei morti di cholera alterazioni profonde? E chi ne assicura che nei *rari* casi, in cui un calcolo chiudente l'uretere porta albuminuria, non ci sieno azioni reflesse prodotte dallo stimolo violento operato dal calcolo sui nervi renali? chi ci dice che la tensione, che è accresciuta entro ai canalini orinosi, a causa della chiusura dell' uretere, non operi una compressione dei capillari interstiziali, la stasi nel gomitolo e disordini nutritizi del tessuto renale? forse troviamo reni affatto sani quando ci avvenga di sezionare cadaveri di morti per questa cagione? Ma anche là dove il fatto del puro disordine circolatorio sembra meglio dimostrato, la diminuzione di tensione intraglomerulare è tutt'altro che certa: prendiamo ad esempio l' accesso epilettico. Innanzi tratto rinunzio a obbiettare che l' albuminuria potrebbe esser *nervosa* e potrei pur farlo con dire che, essendoci eccitamento del *centro* (bulbare) delle convulsioni, di quello vaso-motorio ec., ci potrebbe essere anche quello del centro dell'albuminuria oramai notissimo per le esperienze di Bernard: ma rinunzio, perchè si potrebbe rispondere (benchè senza prove), che la puntura del quarto ventricolo agisce appunto inducendo modificazioni nel circolo renale. Ora nell' accesso epilettico noi vediamo dapprima impallidire il viso e supponiamo che ciò dipenda da contrazione delle fibre muscolari delle arterie: questo, se fosse dimostrato anche per le arterie renali, potrebbe far credere, che l' afflusso del sangue arterioso fosse

diminuito: ma si può anche pensare che, aumentandosi per la contrazione delle arterie la pressione sanguigua, il sangue penetri nei vasi gomitolari con forza maggiore. Dopo vediamo il viso inturgidire e diventar rosso o turchiniccio e quindi, se è possibile ammettere che allora la pressione arteriosa sia abbassata, bisogna anche più sicuramente accettare che quella venosa sia accresciuta, ed eccoci ricondotti alla disputa già da noi trattata e risoluta nel senso, che quando esiste tensione accresciuta nelle vene la pressione intraglomerulare è *per lo più* accresciuta. E poichè il cuore pulsa forte e frequente, non si potrebbe credere che per questo fosse accresciuta la pressione arteriosa? E l'enorme sviluppo di acido carbonico prodotto dalle violente contrazioni muscolari non dovrebbe seguitare, anche cessato l'accesso, ad eccitare il centro vasomotorio e, diminuendo la capacità dell'alveo arterioso, aumentare la tensione del liquido contenutovi? Muovo questi quesiti non già collo scopo di risolverli per un verso o per l'altro, ma per farvi vedere coll'esempio che i dubbi sono, non che possibili, razionali: ora da fatti clinici, che possono così diversamente interpetrarsi, è forse lecito di trarre argomento valevole a sostegno d'una teoria, che già per le ragioni suddette è tanto improbabile?

Molto favorevoli alla dottrina del Runeberg sono gli esperimenti di Herrmann e di Overbeck. Questi due medici videro sotto la direzione del Ludwig, che l'orina degli animali diventava albuminosa se si restringeva l'arteria renale o se, tenutala chiusa per pochi minuti, si lasciava poi libero il corso del sangue nel rene: certamente que-

sta chiusura o stringimento dell' arteria deve diminuire, non accrescere la tensione nei glomeruli. Ma se s'accetta in favore della dottrina il benefizio di questi esperimenti, bisogna anche sopportare il danno, che a quella viene dagli sperimenti eseguiti chiudendo invece la vena. Qui non si può più parlare di diminuita tensione arteriosa, come nelle malattie cardiache, poichè non è chiusa che una vena: non si può parlare di diminuzione di affluenza di sangue, perchè l'arteria è lasciata aperta: dunque il sangue, che seguita ad affluire e non trova uscita, *deve distendere* grandemente i gomitoli.

Ma ecco, secondo il Prof. Runeberg, qual'è la ragione dell' albuminuria in tali casi: il Ludwig ha dimostrato che « la compressione esercitata dalle vene dilatate delle piramidi sui tubi escretori dei canali renali costituisce un ostacolo al deflusso del liquido secreto e produce per ciò un aumento della contropressione, che domina entro ai canali orinosi. La differenza tra questa e la pressione laterale dei gomitoli è per tal guisa diminuita (1) ». In altre parole, l' aumento della pressione nei canalini renali equivale a diminuzione di essa entro ai gomitoli, poichè diminuisce la differenza, che corre tra la pressione del sangue e quella dell' orina. Ma è per verità poco verisimile, che allorquando la tensione del sangue nei gomitoli è così forte, come ora vi diceva, l' aumento della tensione entro ai canalini non solo valga a ristabilire la differenza, che normalmente corre tra

---

(1) Deutsches Archiv f. klin. Med, l. c., pag. 229.

il glomerulo e il canalino, ma possa anche renderla minore. È poi da credere che il Prof. Runeberg non avrebbe ricorso ad una tale spiegazione, se avesse rammentato alcuni esperimenti di Overbeck. Questi vide che, se s' impedisce l' affluire del sangue arterioso al rene soffiando in una vescichetta insinuata dentro del cuore, l' albuminuria, che suol seguire in tali casi, manca bene spesso, se prima d' insufflare il cuore, fu provocato il ristagno dell' orina chiudendo l' uretere; laonde egli afferma che « per la stasi dell' orina, che segue a chiusura degli ureteri, avvengono nel tessuto renale cangiamenti tali, che impediscono il trasudamento dell' albumina (1) ». Invece, se fosse giusta la spiegazione del Runeberg, si dovrebbe avere proprio l' opposto, poichè aumentando ad un tempo la pressione entro ai canalini e diminuendo quella dei gomitoli, la differenza deve sempre più diminuire fra l' una e l' altra pressione e quindi, secondo la teoria, piu abbondante la quantità d' albumina trasudata.

Questi sperimenti di Overbeck tolgono così ogni valore di prova anche all' albuminuria, che si produce colla legatura dell' uretere senza chiusura dell' arteria renale: se infatti dipendesse da diminuzione *relativa* della pressione gomitolare, perchè mai dovrebbe mancare quando questa diminuzione è anzi accresciuta dall' impedito afflusso del sangue arterioso? Nè d' altra parte è arduo l' imaginare

---

(1) Ueber den Eiweissharn nach Unterbrechung des Blutstromes, Sitzungsberichte der K. Acad. der Wissenschaften, Jahrgang 1863, März u. April, pag. 217.

altra origine dell' albuminuria in discorso: in tali casi il rene si trova ingrossato, teso, *edematoso* ed è probabile che almeno per una parte l'albumina venga più tosto da infiltrazione linfatica, che per trasudamento dai gomitoli. Da questi anzi ogni filtrazione deve cessare non appena il liquido dei canalini orinosi abbia raggiunto una tensione uguale a quella dei gomitoli. L'epitelio renale trovasi in tali casi ingrandito, torbido, degenerato in grasso: la morte di queste cellule epiteliali, portando il disfacimento del loro protoplasma nel liquido contenuto entro ai canalini, non dovrà dare anche il suo contributo d'albumina all'orina? Questo liquido anzi, dopo così profonda alterazione del circolo sanguigno e linfatico dei reni, dopo così notevole offesa degli elementi glandolari medesimi, non meriterebbe più neppure il nome di orina. Stockwis, analizzando il liquido raccolto nell'uretere d'un coniglio, ch'era stato sottoposto all'esperimento, trovò che conteneva *albumina in massa* e punto d'acido urico (1). Voi vedete dunque che, se tra i fatti sperimentali ve n'ha che potrebbero confortare la dottrina del Runeberg, altri ve ne sono, che non rispondono punto alla premessa ed altri ancora che del tutto la contraddicono. Credo pertanto di avere così giustificato la mia affermazione, che anche questa recentissima teoria non regge alla prova.

Ma ora voi mi chiederete qual'è dunque in tal proposito la mia opinione: eccomi a soddisfarvi. Innanzi tutto v'avverto, o Signori, che non vi dirò

(1) L. c., aout 1867, pag. 120.

fatti nuovi, poichè sono oggimai così numerose le osservazioni cliniche, anatomiche e sperimentali attinenti alla nostra questione, che non è difetto di materiali, ma piuttosto di costruzione, che fa così tentennanti e poco solide le teorie edificate. E vi dico pur subito, che l'opinione, ch'io porto in tale argomento, non è anch'essa che una ipotesi, ma, se io non erro, una di quelle ipotesi, che meritano il nome di scientifiche, perchè, oltre che essa è *necessaria* alla comprensione dei fatti osservati, è poi anche in armonia non con uno solo di essi, ma con tutti.

Io credo dunque che l'albuminuria da stasi dipenda, alla guisa stessa di quella da nefrite e da degenerazione amiloidea, da una modificazione delle membrane vascolari e forse capsulari del gomitolo del Malpighi. Questa modificazione, se la stasi è di breve durata, non apparisce veramente all'occhio, ma ditemi, di grazia, o Signori: se le alterazioni dell'epitelio dei canalini renali non possono reputarsi cagione del fenomeno, se la composizione degli albuminati non è neppure essa capace di produrlo, come dimostrò Stockwis, se gli aumenti o le diminuzioni della tensione sanguigna intragomitolare non sono nemmeno valevoli di quell'effetto, che altro resta a pensare? Non altro, se io ben m'appongo, che il *rallentamento della corrente.* Nessuno degli autori ha posto mente bastevole a questo fatto: i più, vedendo che lo stringimento della vena renale dà l'albuminuria, non han dato valore che all'aumento della pressione, chiudendo così gli occhi all'evidenza del fatto opposto, lo stringimento cioè dell'arteria e la conseguente diminuzione della pressione sanguigna: altri invece

dettero valore a questo esclusivamente e per il bisogno della teoria s'ingegnarono di negare del tutto quello, che è certissimamente dovuto al fatto dello stringimento della vena. Eppure, Signori, tra questi due fatti, che sono così apparentemente contraddittorii quando si considerino nei loro *effetti sulla pressione* del sangue, si scorge invece la più desiderabile concordia, se per poco noi li esaminiamo nei loro *effetti sulla velocità* della corrente sanguigna; per questa infatti tanto vale che aumenti la pressione nelle vene, quanto che diminuisca nelle arterie: la ragione esige dunque che non ai loro effetti opposti, ma a quello, che hanno invece identico, sia attribuito il comune potere di generare l'albuminuria.

Ora se, indipendentemente dalla pressione, il rallentamento della corrente è capace per sè a provocare l'uscita dell'albumina, in quante maniere si può concepire operativa una tale lentezza? Io non saprei imaginarne che due: o il più lungo contatto del plasma sanguigno colla parete vasale rende più facile all'albumina disciolta di traversarla o questo indugio della corrente è nocivo alla nutrizione delle membrane e le rende così permeabili.

La prima ipotesi non mi par punto probabile, poichè già nelle condioni fisiologiche lo strato di plasma, che bagna la parete vasale, è immobile o per lo meno pochissimo mobile; ma oltre a ciò essa non renderebbe alcun conto del fatto, che l'albuminuria da stasi non cessa col cessare di questa, ma perdura delle ore, quando anche la chiusura dell'arteria o della vena renale non abbia durato che poco tempo. Ciò dimostra, che anche dopo ristabilito il circolo in condizioni normali, resta pur

sempre nel rene qualche cosa di modificato, per il quale la funzione non può ancora essere ripristinata allo stato fisiologico: questa alterazione, che è prodotta dal rallentamento della corrente, ma che rimane anche dopo che la corrente ritornò celere, dove mai potrà avere sede se non nelle membrane secernenti?

Rallentamento del circolo equivale a diminuzione della quantità di sangue arterioso, che in un dato tempo percorre il rene. Una tale diminuzione sarà sempre senza effetti sulla nutrizione degli endotelii vasali e degli epiteliali? Su questi, come v'è noto, la stasi opera senza dubbio modificandoli, poichè, per poco che essa perduri, veggonsi gonfi e granulosi staccarsi in abbondanza e comparir nell'orina sia come cilindri, sia come cellule libere. Lo stesso effetto non si avrà ancora sulle pareti vascolari del gomitolo? Io temo forte che fino ad ora questo punto d'istologia, che del resto costituisce un'indagine non molto facile, sia stato trasandato: ma quand'anche il microscopio non rilevasse alcun cangiamento, s'avrebbe forse a dire che non esiste alcuna alterazione? V'ha purtroppo chi non crede che quel che vede cogli occhi, ma io spero che fra voi non vi sia nessuno così miope della mente da non veder nulla di tutti quei fenomeni, che avvengono fuori del campo del microscopio. Guardate bene di non dare mai peso soverchio ad alcuni fatti e poco o punto a tutti quelli, che non sono l'oggetto de' vostri studi speciali. Volete voi riconoscere l'uomo di genio? Udite ciò che scrive il Cohnheim. Quale l'istologo più felice di lui? Eppure egli afferma che « sarebbe un offendere l'intelligenza umana..... se si pretendesse

di chiamar sani e normali tutt' i vasi, che non sono sclerosati o presi da degenerazione grassa o da quella amiloidea! Come si può avventurarsi a giudicare della qualità fisiologica di un vaso dalle sole sue proprietà ottiche? Come volete col microscopio argomentare alterazioni chimiche o fisiche e direi quasi *molecolari?* (1) ». Ed al Cohnheim appunto spetta, come sapete, la maggior parte nel merito d'aver dimostrato l'importanza dell'irrigazione sanguigna sulla proprietà delle pareti nasali. Queste si modificano tanto più, quanto più a lungo furono sottratte al benefizio della circolazione: quando l'impedimento all'affluire del sangue arterioso dura poco, dopo tolto l'impedimento non si osserva che la transitoria dilatazione dei vasi, ma a misura che cresce la durata dell'anemia s'hanno come effetti postumi di essa l'edema del tessuto irrigato, l'uscita dai vasi dei globuli bianchi, l'emorragia: come dice Cohnheim « i vasi sanguigni, i quali in sè stessi e nei loro *vasa vasorum* non sono stati per lungo tempo attraversati dal sangue, non possono più contenerlo: a traverso le pareti delle vene e dei capillari passano in quantità eccessiva i corpuscoli sanguigni bianchi e rossi, anzi proprio il sangue (2) ».

Certo è lungi da me il pensiero d'identificare gli effetti d'un'ischemia arteriosa lungamente durata con quelli d'una stasi: nondimeno v'ho già detto che la conseguenza di questa dev'essere la

---

(1) V. la sua *Patologia Generale* nel capitolo *Infiammazione.*

(2) Loc. cit. Anemia locale.

diminuzione dell' afflusso arterioso e quindi potrebbero sotto questo rispetto aversi effetti congeneri, benchè di grado molto minore. Ma forse non è senza influenza sulla nutrizione delle membrane secernenti del rene anche la presenza abbondante d'un sangue *cianotico*. Noi infatti sappiamo che un sangue carico di acido carbonico è capace di provocare la contrazione delle arterie anche in una parte, che sia sottratta alle influenze dei nervi.

Ma i fatti più importanti su tal riguardo ci sono stati, non ha guari, insegnati da uno de' nostri più valorosi fisiologi, il Prof. Severini di Perugia. Egli studiò lungamente le modificazioni, che subiscono i vasi capillari della membrana ammiccante della rana e del mesenterio dei mammiferi quando sieno sottoposti all' azione dell' ossigeno o dell' acido carbonico e potè osservare costantemente quanto segue « L' azione dell' ossigeno si rivela immediatamente con un ingrossamento, a poco a poco crescente, dei nuclei parietali, che già dopo 1-2 minuti raggiunge il suo *maximum*, che spesso si associa ad un raccorciamento dei medesimi, sempre al loro rigonfiamento a guisa di pancia, dal quale il lume del vasellino viene considerevolmente ristretto, raramente chiuso del tutto se le ricerche si limitano all' ammiccante della rana. Spesso poi, ma non sempre si verifica un restringimento uniforme della parete del capillare, anche in punti ove non esistono nuclei fusiformi. L' azione dell' acido carbonico invece rende il più delle volte assottigliati, smilzi e più lunghi i nuclei di Goluben; talora anche essa produce o mantiene un certo grado di loro rigonfiamento, che per lo più fa pancia verso l' esterno; sempre poi e immancabilmente amplia il lume

del capillare così in corrispondenza dei nuclei parietali, come anche in punti ove la parete capillare si trova priva e ben lungi dai medesimi..... Per l'azione dell'ossigeno la sostanza dei nuclei addiviene finamente granulosa, più torbida, i limiti dei medesimi più spiccati e visibili; per l'azione dell'acido carbonico la sostanza dei nuclei apparisce disseminata di granuli qualche volta più grossi, ma più chiara, più trasparente, i limiti dei nuclei stessi e della parete dei capillari meno definiti e talora indistintamente..... Questi cangiamenti di forma e di qualità ottiche debbonsi riguardare come espressione della vita dei suddetti elementi..... e pare che l'azione dell'acido carbonico lungamente protratta sia più dannosa a questa vita di quello che l'azione prolungata dell'ossigeno (1) ». Nè crediate che questi cangiamenti avvengano con lentezza, chè bastano anche due minuti od un solo dell'azione dei gas per produrli. Ora, se così rapidi e così profondi effetti provoca l'azione di questi due gas, chi oserebbe negare che i capillari renali non possano eziandio modificarsi per il deficiente affluire del sangue arterioso e per l'indugiare soverchio di quello venoso? E se, per poco che duri la stasi, gli epiteli si mostrano già alterati nelle loro proprietà ottiche e vitali, chi po-

(1) Ricerche sulla Innervazione dei vasi, Perugia 1878, pag. 95 e ss. Stricker, Goluben e Tarchanoff avevano osservato prima del Severini, che sotto lo stimolo elettrico le pareti dei capillari si contraggono e cangiano di forma. L'albuminuria *nervosa* non potrebbe dunque dipendere da qualche modificazione indotta dai nervi sulle pareti dei vasellini gomitolari?

trebbe poi sostenere, che una causa così nociva alla cellula epiteliale dovesse essere invece innocua affatto alla cellula endoteliale?

Ripeto che io non dirò mai, che le condizioni, in cui trovansi i vasellini renali nella stasi, siano da mettersi a paro con quelle, cui il Cohnheim e il Severini li sottoposero; quindi non dirò neppure che nella stasi le modificazioni delle membrane vasogomitolari abbiano ad essere così cospicue; ma c'è forse bisogno di tanto lor danno, perchè gli albuminati del sangue possano traversarle? No per certo. Più d'una volta presi un rene di bue appena ucciso, ne unii l'arteria renale con un tubo di gomma e feci traversare i vasi renali da una soluzione di cloruro di sodio; così, dissanguato il rene, lo feci traversare o dal siero sanguigno d'un altro bue o da un liquido raccolto da un'ascite; una volta estrassi da un coniglio sano e ancora vivente un rene e lo feci subito traversare da una soluzione albuminosa. In questi casi, raccogliendo il liquido che scola dall'uretere, si trova sempre che esso è ricchissimo d'albumina. Che significa ciò? Chi guardasse allora al microscopio le membrane secernenti di questi reni, le troverebbe senza dubbio perfettamente normali nelle loro proprietà ottiche; eppure esse non sono più al certo quali furono, perchè perderono col cessar della vita la loro singolare proprietà di opporsi al passaggio dell'albumina. Ciò dunque, al veder mio, vuol dire, che queste membrane, anche quando appariscono normali nelle loro proprietà morfologiche ed ottiche, possono nondimeno mostrarsi già alterate in un'altra delle loro qualità fisiche, qual'è appunto il loro potere osmogeno.

Ma perchè mai queste membrane sono diventate

ora così permeabili dall' albumina? Quali mutamenti sono dunque intervenuti nella composizione del protoplasma e dei nuclei dell' endotelio vasale? Ciò non si sa; ma credete voi, che, se pur si sapesse essere apparsi determinati cangiamenti ottici, il meccanismo del fenomeno ne resterebbe gran fatto chiarito? E sappiamo noi forse la ragione, per cui nella vita sana le membrane vaso-gomitolari del rene pongono una barriera insormontabile agli albuminati ordinari del sangue? Il gomitolo malpighiano non è solamente un filtro, su cui la pressione idrostatica domina quasi unica cagione: esso è anche un apparecchio osmogeno, sul quale la natura della membrana (1), rimanendo identici i liquidi, ha l'importanza maggiore. Finchè dura la vita il gomitolo malpighiano è un perfetto *dializzatore* dell' albumina del sangue, dopo morte non più; così del pari cessa d' essere dializzatore perfetto anche durante la vita, se la circolazione sanguigna del rene è rallentata soverchiamente.

Se voi dunque ripensate che le pareti dei capillari subiscono cangiamenti ottici molto notevoli per poco che sieno sottoposti all' azione alternante dell' ossigene e dell' acido carbonico; se considerate, che ci possono anche essere pareti vasali, nelle quali per ora non è dimostrabile alcun cangiamento ottico e nelle quali nonpertanto è venuto meno grandemente il potere di contenere gli elementi mor-

---

(1) « Le phénomène de l'osmose est étroitement lié à l'état physiologique des membranes ». Matteucci e Cima, Ann. de chim. et de phys., 1845. V. Charpentier, L'Osmose. Paris, 1878.

fologici del sangue; se riflettete che nelle stasi renali i capillari, essendo pieni zeppi di globuli rossi poveri di ossigeno e carichi di acido carbonico, si trovano in condizioni da far presumere, che facilmente il loro endotelio risenta gli effetti di questa composizione del sangue; se dalle alterazioni, che la stasi reca in breve sull' epitelio dei canalini orinosi, vorrete fare una ragionevole induzione per le membrane vaso-gomitolari: se infine ponete mente al fatto, che reni perfettamente normali dopo morte lasciano passar l' albumina in grandissima copia, l' ipotesi che l' albuminuria da stasi renale dipenda da un' alterazione, sia pure invisibile, di queste membrane vi apparirà, spero, grandemente probabile.

E se poi il potere, che il rene possiede di dializzare l' albumina, è dovuto ad una proprietà delle pareti gomitolari, della quale fino ad ora non si conosce la vera cagione nè fisicamente, nè fisiologicamente, come non ascrivere anche a modificazione di essa la perdita di questa misteriosa proprietà vitale? Quell' ipotesi dunque, oltr'essere tanto verisimile per sè, è anche la meglio dicevole col concetto della normale funzione del rene.

Ma c' è di più: essa è anche l' unica razionalmente possibile, perchè se non è l' alterazione dell'epitelio dei canalini orinosi, che produce l' albuminuria da stasi, se non è l' aumento o la diminuzione della tensione sanguigna, se non è il più lungo contatto del liquido trascorrente colle pareti vasali, se non è una modificazione chimica degli albuminati, quale mai altra ipotesi è razionale od anche possibile? A mio giudizio nessun' altra, fuor che quella che io vi propongo. Questo argomento d' eliminazione convalida dunque tutte le altre prove indiziarie e induce la convinzione, che l'ipotesi suddetta è la vera.

Se non che, la quantità dell' albumina riscontrata nell' orina dei nostri infermi fu d' ordinario maggiore di quella, che suol trovarsi per semplice stasi renale: nè si può credere che questa fosse in loro sempre così grave da dar ragione di tale proporzione insolitamente grande, poichè allora avremmo anche dovuto trovare costantemente nell' orina qualche globulo rosso. È invece molto ragionevole il supporre che tale eccesso d' albumina dipendesse da un' altra cagione, la quale era in manifesta guisa indicata dalla presenza dell' emoglobina. Questo corpo, che, come sapete, non esiste che nel globulo rosso e nel tessuto muscolare, quando apparisce nell' orina è reputato unanimemente indizio di distruzione delle emazie: l' emoglobinuria infatti si suol riscontrare in malattie, nelle quali si credono esistenti processi dissolutivi del sangue, come lo scorbuto, l' emofilia, le febbri infettive, le itterizie intense da riassorbimento di bile, l' avvelenamento per inalazione d' idrogeno arsenioso. Nei nostri infermi la provenienza dell' emoglobina dai globuli rossi è poi indicata anche da que' rari stromi scolorati, che riscontrammo nell' orina. È dunque da credere che la materia colorante abbandoni lo stroma: l' emoglobina, non più trattenuta da questo ma disciolta nel plasma, traversa le membrane gomitolari, perchè è più diffusibile degli albuminati alcalini ordinari del sangue. È poi anche molto probabile che lo stroma, o come tale o decomposto, trapassi pur nell' orina e col suo contenuto albuminoso vi accresca anch' esso la quantità dell' albumina. Di qui pertanto la proporzione di questa non adeguata del tutto alla stasi.

Si potrebbe anche pensare che i globuli rossi tra-

versassero ancora integri le pareti gomitolari, ma, tacendo per ora d' altri argomenti che contrastano una tale interpetrazione del fatto, mi basterà accennarvi questi due : l' orina de' nostri pazienti presentò qualche volta alcuni globuli rossi perfettamente normali e aggiungendo una goccia del loro sangue all' orina di essi, che n' era priva, i globuli vi si conservavano integri e colorati. Ciò dimostra che nell' orina di quest' infermi non esisteva nessun composto insolito, che avesse la proprietà di diminuire la forza, che tiene unita la materia colorante del sangue al protoplasma globulare; la divisione di queste due sostanze doveva dunque avvenire prima della loro uscita dalle pareti vasali. Tra per questo, tra per l' osservazione quotidiana di stasi renali da qualsivoglia origine, che non sono mai accompagnate da emoglobinuria, dovevamo dunque concludere che la presenza della materia colorante del sangue nell' orina de' nostri infermi non poteva esser cagionata dalla stasi.

Da che poi dovesse reputarsi prodotta l' emoglobinuria, c' ingegneremo d' investigare in un' altra lezione, poichè oggi temo d' avervi affaticati soverchiamente.

Lezione terza.

Sommario. — Ancora dell' emoglobinuria. — Necessità di considerare le osservazioni d' altrui. — Criteri distintivi della forma da noi studiata. — Sinonimia. — Casi osservati in Italia e fuori. — Fenomeni costanti e incostanti. — Incertezze intorno al corso e agli esiti della malattia. — Relazione delle due sole necroscopie finora eseguite. — Insufficienza di queste a chiarire la patogenesi.

Signori, desidero di sciogliermi finalmente da un debito, che da tanto tempo ho verso di voi: intendo parlare dello studio dei nostri infermi d' emoglobinuria, che rimase interrotto e doveva pure essere in qualche maniera compiuto. Questo mio tanto indugiare non fu però nè senza ragione, nè senza utilità: voi sapete infatti che uno di quegli infermi venne a morte, l' altro posso assicurarvi essere pienamente guarito. Oggi noi potremo dunque valerci di questa conoscenza del corso e dell' esito della malattia, come pure delle notizie forniteci dall' ispezione necroscopica per studiarci di far penetrare qualche raggio di luce nelle fitte tenebre del processo morboso.

Ma voi non imaginate di certo, che io voglia accingermi all' arduo tentativo d' investigare l' origine dell' emoglobinuria dei nostri infermi senza chiedere

alcun aiuto a coloro, che ci hanno preceduto nell'osservazione di questo fenomeno. Nella nostra scienza male avviserebbe chi s' imaginasse di non dover tener conto che dei fatti da sè stesso veduti, chè la sintesi, che fosse unicamente basata sopra un' analisi così ristretta, dovrebbe risultare il più spesso necessariamente manchevole. Però nel dar principio a questo studio una grave difficoltà ci si para dinanzi, e consiste appunto nel determinare quali sieno quei fatti, che possono considerarsi identici od analoghi ai nostri.

Già dicemmo come l' emoglobinuria fosse stata riscontrata in condizioni morbose molto diverse; pure, se voi ripensate per poco a quello che hanno veduto gli sperimentatori, forse vi maraviglierete che un fatto, così facile ad avvenire in congiunture sperimentali tanto svariate, accada nullameno molto di rado in caso di malattia. Non solo gli acidi, ma anche gli alcali modicamente concentrati operano la separazione dell' emoglobina dallo stroma del globulo rosso; non solo l' aggiungere al sangue la bile o i suoi acidi, ma la semplice aggiunta d'acqua ed anche di siero sanguigno appartenente ad animali d'altra specie valgono allo stesso effetto: ora voi sapete che basta che questa separazione avvenga in discreta misura nel sangue circolante, perchè l' emoglobina apparisca subito nell' orina. L' ispirazione di gas idrogeno-arsenicale, d' ossido di carbonio, di cloruro di carbonio, d' etere, di cloro-etile basta a produrre l' emoglobinuria. L' alcool metilico, il solfuro di carbonio, il cloruro-etile, il cloralio, l' acido idroclorico e solforico in dose venefica hanno l' effetto medesimo. È probabile che oltre a queste azioni promosse ad arte dallo sperimentatore, altre

per ora a noi ignote e naturalmente nascenti nel corso di processi patologici sieno del pari valevoli a dissolvere l' emoglobina nel plasma sanguigno.

Se azioni così molteplici, probabilmente non tutte conosciute e spesso molto lievi in apparenza, sono pur capaci di rompere l' unione dei due componenti del globulo rosso, e con ciò diventano causa prossima dell' emoglobinuria, non è certo possibile in tanta oscurità della chimica dell' animale vivente il distinguere le diverse specie d' emoglobinuria a seconda delle sue diverse cause immediate. Per far questo converrà attendere che le conoscenze intorno alla genesi e alle proprietà del globulo rosso e alle modificazioni del plasma sieno molto meno imperfette di quello che sono al presente.

Sprovvisti pertanto della cognizione dei fatti più prossimi all' intima natura del fenomeno, ci è forza desumerne le ragioni di differenza o d' analogia dai diversi sintomi cui l' emoglobinuria va associata.

La sua forma comune si mostra, come sapete, nel corso di alcuni avvelenamenti e di malattie infettive acute, e di leggeri è spiegata dalle profonde mutazioni, cui va soggetta senza dubbio la materia organica in tali circostanze. Ma nei nostri infermi nessuno di questi noti processi di rapida e profonda alterazione chimica apparisce a tutta prima; e dove nella storia di quegli ammalati l' emoglobinuria è d' ordinario un episodio di poco momento in confronto agli altri gravissimi sintomi, qui essa *rappresenta* invece *il fatto capitale*, intorno al quale pare che tutti gli altri s' aggruppino.

Un altro tratto distintivo dei nostri pazienti è che in essi l' emoglobinuria *ritorna ad accessi* separati da periodi di apparente sanità.

Finalmente il pallore, la cianosi della pelle, la sensazione di freddo, si mostrano così invariabilmente legati al fenomeno, che si può asserire che nei nostri infermi *un disordine del circolo cutaneo è costante;* e questa pure è tale attinenza di fatti che non si riscontra punto nell' emoglobinuria ordinaria.

Voi direte che, così facendo, noi andiamo formando *un'unità puramente sintomatica* e quindi di poco valore. Verissimo; ma finchè le cause, le alterazioni anatomiche e le azioni dei rimedi restano ignote, a che mai dovremmo affidarci se non ai sintomi? È questo necessariamente il primo passo d' ogni studio clinico non illuminato dall' anatomia patologica — sintomi e investigazione della loro genesi. Quando conosceremo le alterazioni materiali potremo forse scindere in più o consolidare anche meglio questa unità funzionale; ma per ora dobbiamo fare studio di scegliere solo i fatti che appariscono identici.

Vi parrà senza meno assai strano, che una forma morbosa così distinta non si trovi descritta, anzi neppur ricordata, nei libri di patologia. Il Roberts è il primo, e forse ancora l' unico, il quale le abbia consacrato un capitolo a parte nella seconda (1872) e terza (1876) edizione del suo *Trattato sulle malattie renali* (1). Anche Thudichum ne fa una succinta descrizione in un pregevolissimo libro intorno alle alterazioni patologiche dell' orina (2).

---

(1) On urinary and renal diseases. London, 3.ª ed., p. 140. La stessa descrizione è riprodotta nel Reynold's System of Medicine. Londra 1879.

(2) A Treatise of the Pathologie of the urine. Second Edition. London 1877, pag. 358 e ss.

Non crediate però che un tale silenzio derivi da poca attenzione che i medici abbiano posta a questa forma di malattia, chè se andaste rovistando giornali e rendiconti di accademie degli ultimi tempi, trovereste sparso un discreto numero d'osservazioni, qualche monografia, molti tentativi d'interpretazione, e, secondo il solito, non poche proposte di nomi: *albuminuria e cromaturia intermittente* (Dressler) (1), *ematuria intermittente* (Harley) (2), *ematuria parosismale* (Pavy) (3), *ematinuria intermittente* (Gull) (4), *ematuria d'inverno* (Hassal) (5), *emoglobinuria nervosa* (Popper) (6), *emoglobinuria periodica* (Lichtheim) (7), *ematuria renale amorfa con doppia intermittenza* (Orsi) (8), *cruenturesi* (Thudichum) (9).

Nondimeno è sempre da recar maraviglia, come l'attenzione dei medici non fosse stata attirata più presto da un gruppo così speciale di fenomeni morbosi; ed in vero l'emoglobinuria in discorso, per rara che sia, non è poi tanto, che si debba credere non essere occorsa talvolta all' osservazione dei pratici. Svegliata l'attenzione nel 1865 dalle publicazioni di Harley, di Dickinson e di Hassal, dopo dodici anni, ossia nel 1877, il van Rossem poteva già raccoglierne in una diligente mo-

---

(1) Archiv für path. Anat. 1854, VI, Bd., pag. 264.
(2) Med. Chir. Trans., 1865, vol. 48, p. 161.
(3) Lancet, 1866, vol. II, p. 33.
(4) Guy's Hospital Reports, 1866, Third, vol. 12, p. 381.
(5) Lancet, 1865, vol. 2, p. 368.
(6) Oesterreich. Zeitschrift für pract. Heilkunde, 1868, XIV, Wien.
(7) Sammlung klin. Vorträge, 1878, n. 134.
(8) Gazzetta medica italiana, Lombardia, Anno 1878, numeri 1, 2, 3, 4 e 5.
(9) Loco citato.

nografia (1) trentadue casi. Certo non tutti questi offrivano i caratteri distintivi, che or ora io stabiliva: così uno di Vogel (n. 2, pag. 10) non fu probabilmente che un'emoglobinuria tifosa; quello di Wiltschire (n. 11, pag. 18) si verificò in un bambino di sette mesi, e non durò che per otto giorni mentre vigeva una bronchite: forse questa fu di natura infettiva, ma certo non apparisce a bastanza chiaro in quella emoglobinuria l'accedere parosismale, che pur servì al van Rossem per intitolare la sua monografia. Bisogna poi eliminare anche il caso di Popper, che non fu mai descritto da alcuno.

Dei ventinove, che restano, uno fu osservato in Olanda, uno in America, tre in Germania, tutti gli altri in Inghilterra. Questa relativa frequenza della malattia fra gl' Inglesi è forse dovuta al loro soggiorno nelle Indie, se è vero, come Druitt afferma, che in quel paese l'emoglobinuria parosismale è fenomeno assai più comune.

Ma nè in Francia, nè in Russia, nè in Italia mancava del tutto qualche osservazione congenere. Gergerès fu chiamato da un giovane capitano di mare, che aveva sofferto per due ore un forte brivido, cui seguì un calore considerevole. Durante questo tempo l'infermo aveva emesso orina sanguigna; qualche ora dopo sudò e si credè guarito. Però il giorno di poi i medesimi fenomeni si riprodussero; cessarono da capo, ma ritornarono ancora il dì appresso. Fu data la chinina, e l'accesso di febbre e di ematuria non venne più (2). Un caso simile fu

(1) Over paroxismale Haemoglobinurie, Amsterdam, 1877.
(2) Gaz. méd. de Paris, 1838, pag. 151.

osservato parimenti in Francia da Defer (1). Sfortunatamente non possediamo l'analisi microscopica dell'orina di questi due infermi.

Nella Clinica di Pietroburgo fu accolto nell'anno 1873 un malato di 36 anni. Egli aveva contratta la sifilide nel 1858, ed essendo caduto da cavallo nel 1864, battè la parte sinistra della testa, da restarne privo di coscienza per mezz'ora; e dopo quel tempo soffrì spesso di mal di capo. Nel 1865 andò in Siberia, e durante il viaggio ebbe qualche volta bagnati i piedi: nell' inverno sopravvennero debolezza, vertigini e sensazione di freddo in tutto il corpo, massime nei piedi ; a ciò s' aggiunsero poi orina sanguinolenta e modici dolori in corrispondenza del rene e dell' uretere a sinistra. La secrezione d' orina sanguigna si ripetè più volte in circa due ore di tempo : la sua quantità complessiva fu un po' più d' un ordinario bicchiere. Da principio l' orina era torbida e quasi scura; dappoi diventò a poco a poco più chiara e all' ultimo trasparente del tutto. Dopo il primo attacco l' infermo notò, che l' ematuria con tutti i fenomeni descritti ritornava sempre nell' inverno dopo che egli era stato esposto al freddo per qualche ora: per otto anni, cioè dal 1865 al 1873, l' ematuria si ripetè sempre nell' inverno, e cessò costantemente durante l' estate. In Clinica fu verificato che nella metà sinistra del corpo le diverse specie di sensibilità erano meno squisite che a destra; anche la motilità era diminuita nella metà sinistra del viso. L' ematuria non

---

(1) Comptes rendus et Mémoires de la Société de Biologie, 1849, pag. 143.

si mostrò che allorquando l' infermo fu fatto uscire per una passeggiata con una temperatura esterna di — 9¼ gradi. Dopo un ora egli tornò, ed emise 50 cc. di orina manifestamente sanguinolenta : l'analisi vi dimostrò una grande quantità di albumina, corpuscoli sanguigni per lo più sformati, qualche gruppo di cellule epiteliali immutate, cilindri renali fibrinosi e sanguigni. Dopo un' altra ora fu emessa altra orina, che era quasi affatto nera, e in questo tempo l' infermo soffriva un gran freddo, quantunque fosse in letto e ben coperto; si lamentava pure di spossatezza generale e di vertigine; la cute pallida e anserina, la temperatura ascellare 36,9. Un bagno caldo dileguò come per incanto tutti i fenomeni morbosi (1).

Pare a taluno (2) che questo caso non possa ritenersi per analogo ai nostri, perchè mancava in esso l' emoglobinuria. Ma è da riflettere che questa mancanza è desunta soltanto dalla presenza dei corpuscoli rossi nell' orina, non già da una esplicita negazione dell' osservatore ; anzi quell' essere emessa la seconda porzione d' orina « quasi affatto nera » mi fa sospettare che oltre ai globuli *sformati* ci fosse anche emoglobina diffusa. L' esame spettroscopico non fu fatto, e dal silenzio di chi narra è permesso arguire che il Prof. Botkin, che osservava l' infermo, non avesse fatto alcuna indagine per chiarire questo dubbio. D' altra parte è noto che tanto nelle emoglobinurie sperimentali

(1) Berlin. klin. Wochenschrift, 1874, n. 20. Ueber einen Fall von wierderkehrender Nierenblutung, etc.

(2) Lichtheim, loco citato, pag. 19.

quanto nelle patologiche possono trovarsi globuli rossi nell' orina, e noi stessi ne vedemmo in quella dei nostri infermi. Laonde non possiamo per questo solo disconoscere l' esatta rassomiglianza, che per tutti gli altri sintomi l' infermo del Botkin offre coi nostri.

Anche in Italia fu osservato un caso, che torna appuntino con questa descrizione. Esso trovasi narrato in una addizione, che il Prof. Cantani fece al testo del Niemeyer da lui tradotto nel 1865 (1). « Io vidi » egli dice « pochi mesi fa col Prof. Tommasi un caso molto interessante di ematoglobulinuria, in un signore benestante, in cui l' esame fisico degli organi non diede alcun appoggio alla diagnosi della causa di quella affezione, ed in cui non ebbe luogo nissuna delle malattie tossiche ed infettive. L'ammalato che si sentiva così poco male, da fare, non ostante la sua affezione, dei continui viaggi, presentò un' ematoglobulinuria che tornava ogni qualvolta egli si era esposto al freddo, che sempre era segnalata da un marcato brivido con susseguente calore e sudore, e durava 4-5 ore incirca. Ma si noti bene che l' infermo, domiciliato nelle Alpi svizzere, non visse mai in contrade paludose (solo viaggiando le attraversò di quando in quando); che non sofferse mai una vera febbre da malaria; che ebbe una milza pressochè normale (arrivante fino alla linea ascellare media); che gli accessi febbrili lo travagliarono da quattro anni, solo durante l' inverno e solo se abbandonò la sua stanza calda, mentre cessarono al principio della

(1) Milano 1865, vol. III, pag, 131-32.

» primavera, e mancarono intieramente in tutta
» l'estate ed in tutto l'autunno, per ritornare di
» nuovo nell'inverno, in cui non vi ha malaria;
» che l'ammalato dimagrò considerevolmente du-
» rante la fredda stagione, e giunse ad un grado
» assai elevato di anemia con leggerissima itterizia,
» ed era debole, impotente, mentre col cominciare
» della calda stagione si rimette perfettamente, of-
» fre il colorito d'un sano, si ingrassa, ricupera la
» potenza sessuale (ed anzi in grado quasi esage-
» rato), e non soffre mai il menomo incommodo
» febbrile. Io stesso che vidi l'ammalato d'inverno
» e lo rividi in primavera, era sorpreso del suo
» buono stato. — Di grande importanza è in que-
» sto caso ancora il fatto, che l'infermo in ognuno
» dei suoi parossismi febbrili dell'inverno emette
» per 4 o 5 ore, non solo immense quantità d'e-
» matoglobulina colle urine, onde queste appaiono
» *nere*, ma anche strabocchevoli quantità di epiteli
» renali e cilindri fibrinosi, e che dopo passata in-
» tieramente la febbre, le orine ridiventano affatto
» normali, limpide, giallo-chiare, prive d'albumina
» e di cellule o cilindri d'essudato. La quantità di
» urea, che io determinai col metodo della soluzione
» titolata di nitrato di mercurio, era quasi la stessa
» nella orina febbrile, nera (con ematoglobulina e
» cilindri), come nella afebbrile, giallo-chiara (sen-
» za ematoglobulina e cilindri), ed arrivava a 15
» grammi in un litro d'orina. »

Un caso affatto simile al precedente fu osservato a Faenza da quell'egregio Dott. Spadini, che fu poi anche così cortese d'inviarmi ad esame l'infermo. Anche qui gli accessi sopravvennero durante la fredda stagione, erano provocati dalla

perfrigerazione cutanea, consistevano in brividi, spossatezza, pallore della cute ed emissione, durante qualche ora, di un' orina rosso-scura, albuminosa, senza globuli rossi, ma con emoglobina. Negl' intervalli l' orina tornava perfettamente normale. Si trattava d' un uomo di media età, infetto da lue celtica. La prima apparizione della emoglobinuria coincideva col chiudersi d' una piaga sifilitica ad una gamba; la sua diminuzione avvenne mentre apparivano gomme allo sterno, all' epicranio e al testicolo, e nel medesimo tempo manifestavasi un' artrite probabilmente sifilitica nell' articolazione tibio-tarsiana destra: l' emoglobinuria poi dileguavasi del tutto dopo che l' infermo fece uso delle pillole del Dzondi, di frizioni mercuriali alle coscie e di ioduro di potassio per uso interno.

All' esame obiettivo trovai quanto segue. Milza modicamente ingrandita. Fegato di volume normale. Punta del cuore sotto la sesta costa, un centimetro circa all' esterno della papilla mammaria; impulso debole. Toni cardiaci forti, massime il secondo, tanto aortico, che polmonare. Il primo tono era seguito da un soffio, che s' udiva lungo tutto lo sterno, soffio minimo alla punta, massimo verso l' angolo del Louis, più forte a destra che a sinistra. Alle carotidi il primo tono era quasi trasformato in un rumore.

Se ai casi del Cantani e dello Spadini aggiungete i due che vedemmo qui in Clinica ed un altro descritto dal Prof. Orsi (1) (poichè anche questo certamente appartiene alla medesima serie di

---

(1) Loco citato.

fatti, quantunque il Clinico di Pavia nel suo lungo lavoro non faccia parola di tutti quelli osservati prima di lui), avremmo anche in Italia almeno cinque di queste osservazioni. Per diligenza ch' io ci abbia messo, non mi fu dato di trovarne di più nella sparsa nostra letteratura: ma chi è che possa sperare d' avere percorso tutto questo campo senza lasciarsi sfuggire neppure una spiga?

Dalla narrazione dei casi avrete già scorto che alcuni fenomeni si ritrovano costanti in questa forma morbosa. Tal è l' oligoemia, l' aspetto pallido, quasi cachettico degli infermi nel periodo degli accessi. È vero che d' un infermo veduto dal Dott. Johnson si dice (1) che al primo consulto «*era d'aspetto robusto*», ma anche quello diventò *debole* poco tempo dopo; così pure quello osservato dal Prof. Cantani appariva sano e robusto, ma solo nel periodo estivo. Costanti pure le sensazioni di freddo o di brivido al principiare dell' accesso, non altrettanto quelle di caldo in sul finire; costante il cessare dei parosismi nell' estate, nel letto o in ambiente caldo, il che dimostra che la causa occasionale dell' accesso è una perfrigerazione cutanea. In quasi tutti i casi ciò è notato esplicitamente: dove questa esplicita affermazione manca, il valore eziologico della perfrigerazione apparisce evidente per sè. Così Dressler è dei pochissimi che taciono di quest' attinenza, ma narra che nel suo malato «gli accessi si ripetevano quotidianamente fra le 10 e le 11 antim., ed erano distinti da brividi, estremità fredde, polso piccolo e celere, aspetto alterato e terreo, con punta del naso ed orecchie livide. L'ammalato sentivasi allora abbattuto, cercava il letto,

(1) Med. chir. Transactions, vol. 28, 1865, pag. 128.

e alle 4 pomerid. l' accesso era terminato » (1). È chiaro che tutto ciò era provocato dall' uscire di letto e, poichè l' osservazione cadeva in dicembre e gennaio, non è credibile che il passaggio dal letto alla stanza si facesse senza qualche raffreddamento del corpo. Sarà anche stato lieve, se così piace, ma non bisogna dimenticare una distinzione elementare troppo spesso obliata o anche negata: si parla d' infermi, e l' azione d' un modico raffreddamento, che neppur sarebbe avvertita da un sano, può farsi valevole di non piccioli effetti in un organismo anormale.

Anche nell' infermo del Prof. Orsi quest' attinenza causale non è chiaramente indicata, ma l' emoglobinuria non veniva che d' inverno, e si riproduceva tutt' i giorni *dopo* che il paziente erasi levato di letto: onde anche qui parmi innegabile la stessa relazione eziologica.

Non vi spiaccia, se cerco di completare quest'analisi, perchè apparirà evidente anche a voi, che il fermare con sicurezza qual' è il fenomeno che inizia il parosismo, è condizione necessaria all' indagine del processo. Non parlerò del caso di Vogel, perchè narrato troppo concisamente e osservato in un tempo, nel quale non s' era per anco posto mente all' azione del freddo nella genesi dell' emoglobinuria. Non dirò neppure dei due infermi osservati in Francia, perchè parmi molto ragionevole il dubbio del Pavy, che più tosto che di vera emoglobinuria parosismale si trattasse di febbri intermittenti con ematuria. Laonde, per quel ch' io mi sappia,

---

(1) Virchow's Archiv, 1854, Bd. VI, pag. 264.

su circa quaranta osservazioni da me raccolte non ne resterebbero che quattro, nelle quali questo nesso causale non apparisce. Ma dal non apparire mal s' indurrebbe che facesse difetto. E valga il vero.

Il primo infermo fu osservato nella Clinica di Breslavia, e il suo relatore Dott. Secchi non fa parola della causa degli accessi (1); però riveduto esso dopo parecchi anni dal Prof. Lichtheim, questi scrive (2): « La madre dell' infermo assicura che ciascuna impressione di freddo è d' un effetto indubitabile sui parosismi. Questi cessano per regola nel maggio, e durante tutta l' estate mancano, per poi ritornare colla maggior prontezza nell' inverno. Accade pur qualche volta che il paziente abbia un accesso nell' estate, ma questo è sempre provocato da qualche cagione avvertibile: così s'egli prende un bagno di fiume con tempo umido, è certo d' avere un accesso. » Voi vedete dunque che una osservazione più prolungata e più attenta ha posto in chiarissima luce il legame eziologico tra la perfrigerazione e l' emoglobinuria.

Nei casi di Tyson e di Rosenstein (3) non è detto nulla di ciò: ma nell' infermo di Tyson l' emoglobinuria era sempre preceduta da *brividi di freddo*, e in quello di Rosenstein si notava che « al presentarsi d' un accesso il paziente era molto pallido e freddo » e, per quanto è possibile d' arguire dalla concisa storia, gli accessi non venivano che nell' inverno. È dunque molto probabile che

(1) Berl. klin. Wochenschrift, 1872, n. 20.
(2) Loco citato, pag. 7.
(3) Van Rossem, loco citato, pag. 32 e 38-39.

anche in questi casi qualche inavvertita causa perfrigerante ci fosse; chiaro è però in ogni modo che la sensazione di freddo e l'ischemia della cute esistevano indubbiamente.

Resterebbe finalmente un caso osservato nella Clinica del Prof. Nothnagel e diagnosticato emoglobinuria periodica (1); ma io non mi perito punto a dire inaccettabile una tale diagnosi, chè troppi sono i fatti per cui quella storia discorda da tutte le altre. L'infermo non era pallido, e tanto meno cachettico; aveva gote rosse e il colorito del viso relativamente sano. L'emoglobinuria non solo non era preceduta da perfrigerazione della cute, ma neppure accompagnata dalla sensazione di freddo; di più essa si produceva mentre il paziente, a quanto pare, giaceva in letto, cosa che in nessun altro di quest'infermi si verificò mai. Ma oltr'a ciò non fu rinvenuto nell'orina nessuno di quegli elementi, che sogliono essere svelati dalla indagine microscopica nella emoglobinuria parosismale vera, cioè nessun epitelio renale, nessun cilindro, nessuna massa pigmentaria: laonde sarebbe già per questo molto da dubitare se quell'emoglobina provenisse dai reni, come deve accadere senza meno nei casi simili ai nostri. Questo dubbio s'avvalora poi moltissimo, quando si ponga mente all'anamnesi e ai segni concomitanti: l'infermo era un uomo di 66 anni, con estesa arterio-sclerosi, con ipertrofia del sinistro ventricolo e insufficienza del miocardio; aveva catarro bronchiale, edemi e rac-

---

(1) Beitrag zur Lehre von der peridioschen Haemoglobinurie, In. Diss. von R. Jlgner, Jena 1878.

colte liquide nelle sierose del ventre e del petto; e, quel ch' è più, soffriva da sei anni di gravi disturbi nella emissione delle orine, cagione dei quali si rilevò essere l' ipertrofia della prostata, la paralisi della vescica ed un intenso catarro vescicale. L'orina, tanto se conteneva emoglobina, tanto se questa era assente, mostrava molto albume e pus e batteri e cristalli di fosfato triplo: essa era per lo più di reazione neutra.

I primi tre casi dunque, quando sieno bene analizzati, non che infirmare la regola, la convalidano; quest' ultimo poi non ha valore, perchè è troppo disforme dagli altri. Se infatti dovesse bastare che più d' una volta la parte colorante del sangue fosse riscontrata nell' orina per far giudizio d' emoglobinuria parosismale, sarebbe assai difficile di trovare emoglobinurie che non meritassero questo predicato (1).

---

(1) Così il Dott. C. Godson ha chiamato « ematuria parosismale » (St. Bartholomew's Hospital Reports, London 1877, vol. XIII, p. 165) un caso, in cui ogni ritorno dell' orina sanguigna terminava coll' emissione di renelle, e di concrezioni calcaree, e dove coll' esame istologico si scoprivano nell' orina « numerosi corpuscoli di sangue, pochi cristalli d' ossalato di calce ed un *immensa quantità di cristalli d'acido urico.* » E il Dott. Godson è costretto infine a dichiarare che » the attacks appear to have been due to the presence of the uric acid crystals. » Ma a questa stregua perchè non chiamare « *ematuria parosismale* » anche quella che è data dal carcinoma, dalla flogosi, dai parassiti del rene?

Anche nel *Britisch medical Journal* di marzo 1878 trovo il rendiconto di una seduta della *Thames Valley Branch*, nella quale il Dott. Fenn di Richmond comunica quattro casi di *ematinuria parosismale*; ma il difetto di particolari non permette di considerarli appartenenti alla categoria medesima, cui appartengono i nostri casi; anzi dal poco che se ne dice, c' è da dubitarne moltissimo.

In tutt' e due i nostri infermi il nesso tra la perfrigerazione cutanea e la presenza della emoglobina nell' orina era evidente: l' accesso non sopraggiungeva, finchè rimanevano in letto o in ambiente caldo. Ma nel Bertozzi, che fu il primo che noi vedemmo, quest' attinenza causale fu posta in chiaro anche meglio. A tutta prima, vedendo che i fenomeni della stasi renale si mostravano solo nella posizione eretta, dubitammo non fosse per avventura l' aorta addominale indurita la cagione del fenomeno. Infatti quella lordosi fisiologica, che avviene nella porzione lombare della colonna vertebrale quando dalla posizione giacente si passa all' eretta, non avrebbe potuto spingere un po' all' innanzi l' aorta e questa esercitare qualche pressione sulla vena emulgente del rene sinistro? Era facile risolvere il dubbio: facemmo vestire l' infermo con panni molto grevi, e l' accesso mancò; un altro giorno gli facemmo una frizione fredda su tutto il corpo, mentre era ancora in letto, e l' accesso venne e fu molto intenso. Ma per darvi anche una più precisa idea dell' effetto della perfrigerazione, vi dirò che il Bertozzi non si levò mai per cinque mesi dell' inverno 1876-77, e in tutto questo tempo l'orina fu sempre normale. Venne l' aprile, ed un giorno di bel tempo egli volle mettersi a sedere sul letto stesso, ma con le gambe fuori della sponda. Benchè, ammaestrato dalla sua lunga esperienza, cercasse di coprirsi bene, pure tutta la sua industria non valse ad impedire che l' incogliesse una sensazione di freddo ai piedi: allora il Bertozzi predisse il ritorno dell' emoglobinuria, e l' emoglobinuria venne colla sua inappuntabile precisione.

Questa costanza non si ritrova in nessuno degli

altri fenomeni. Il colore turchiniccio del naso e delle orecchie, che noi vedemmo così distinto nel Giovannini, non fu osservato che in pochi casi; più spesso fu notato che la pelle di tutto il corpo e le sclerotiche si tingevano in giallo. Durante l'accesso la pelle diventa sede talora di sensazioni moleste, come di formicolio, di punture di spille, ecc. Il Giovannini diventava quasi anestetico nei piedi cianotici, e soffriva poi una gravissima smania di dolore allorchè il colore turchiniccio andava dileguandosi.

Un fenomeno frequentissimo durante l' accesso è la sensazione di spossatezza; più rari invece la nausea, il vomito e il deliquio. Il Bertozzi aveva spiccatissima, oltre la sete, che non è punto comune, una sensazione di pienezza nel ventre, e specialmente nella sua regione superiore; nè questa doveva del tutto essere ingannevole, poichè talora gli era mestieri di allungare di parecchi centimetri la cigna. Molto frequente è pure il dolore o spontaneo o provocato dalla pressione in corrispondenza dei reni. Un bisogno di sbadigliare e di stendere le membra si riscontra non di rado durante l' accesso.

Spesso la temperatura del corpo s' eleva; più raramente uno stadio di sudore succede alla sensazione di freddo, che inizia il parosismo. La mancanza dell' elevazione di temperatura non è però così rara, come sospettava, non è molto, un illustre medico inglese. « Io dubito, dice egli, che se si usasse il termometro, lo stadio di calore si troverebbe ben raramente assente » (1). Noi ricer-

(1) Wickham Legg. On paroxysmal haematuria (Saint Bartholomew's Hospital Reports, vol. X, 1874, pag. 76).

cammo col termometro questo stadio di calore, e vedemmo che nei nostri infermi mancava il più spesso. Più di una volta notammo per fino una temperatura subnormale durante l'accesso, 35°,8 36°, 36°,2. Il massimo, cui salì il termometro, fu 39°,2: e questo punto elevato fu raggiunto la sera di una fredda giornata, nella quale avevamo stimolato il Bertozzi a prolungare più che gli fosse possibile il passeggio all'aperto. Io penso che l'opinione di Lichtheim, secondo cui l'elevazione della temperatura terrebbe ragione della intensità dell'accesso, ha qualche apparenza di vero: ma nei nostri infermi non ho potuto trovarne una prova sicura. Anzi in tutt'e due ci fu dato d'osservare questo fatto curioso, che per qualche sera di seguito, pur restando a letto, essi mostrarono una modica febbre (38°, al più 38°,5), a tipo intermittente, la quale cedè alla chinina, ma si riprodusse dopo qualche giorno, e si dileguò da capo per l'amministrazione del farmaco stesso: ebbene, durante questo tempo l'orina non presentò giammai nè emoglobina, nè cilindri, nè epiteli renali.

Una particolarità dell'orina emessa durante l'accesso è quella di contenere cristalli di ossalato di calce in diversa copia: ma anche questa non è costante, ed infatti mancò sempre nei nostri pazienti. Parecchi osservatori affermano che la quantità dell'urea emessa durante il parosismo è accresciuta, ma quest'asserzione ha poco valore, perchè non fu tenuto conto da nessuno del fatto da noi verificato, cioè della diminuzione della quantità dell'orina.

L'esame degli organi mostrò non di rado che il fegato e la milza erano ingrossati; in altri casi però questo ingrossamento non fu potuto verificare. Il

sangue o parve al tutto normale, o dette a vedere solo le apparenze microscopiche e macroscopiche dello stato oligoemico. Da questo all' infuori, nessun altro indizio di malattia può trarsi dall' esame del corpo. Nondimeno l' aspetto degli accessi è così peculiare e così uniforme, che la diagnosi d' emoglobinuria parosismale si fa direttamente al solo udire la narrazione dell' infermo.

Ma qual' è il corso della malattia? quali gli esiti? quali le alterazioni anatomiche? In tutto questo le nostre cognizioni sono molto meno precise. In modo generale può affermarsi che il ripetersi e il durare degli accessi tiene ragione della causa occasionale; basta che l' infermo eviti il freddo per tener lungi l' emoglobinuria. Ma oltre questa, altre influenze potranno anche cooperare: così non è ben chiaro perchè in alcuni casi l' accesso si ripeta una volta od anche due o tre volte al giorno, e in altri casi invece se n' abbia uno ogni due o tre giorni od anche solo quattro o sei all' anno. Forse una più accorta osservazione potrebbe ridurre anche queste differenze all' azione della medesima causa. Certo è però che il perdurare dell' accesso deve avere anche altre cagioni, poichè dove in genere esso in poche ore dilegua, in un caso veduto dal Dott. Cock persisteva tre giorni interi.

D' ordinario gli infermi, dopo qualche mese di cura e di riguardi, si tengono ed anche dai medici sono tenuti per guariti: ma per me è moltissimo a dubitare che la maggior parte delle guarigioni asserite non fossero altra cosa che tregue più o meno lunghe e più o meno dovute alla diminuita influenza del freddo. Voi avete potuto convincervi come i nostri malati si fossero creduti più di una volta guariti,

finchè il ritorno dell' inverno non recò a loro troppo costantemente l' amara disillusione.

Nella letteratura non è facile trovar casi, che sieno stati per lungo tempo osservati da medici. La favorevole congiuntura che ricondusse nel 1877 nella Clinica di Jena quell' infermo stesso, che fu veduto durante gli anni 1870-1872 dal Prof. Lebert a Breslavia, dette modo al Prof. Lichtheim di farci sapere che « da quel tempo in poi gli accessi han perdurato in una maniera costante, quantunque le pause fossero variabilissime per lunghezza e per intensità. » Ma anche di quell' infermo non conosciamo la fine. Ed io, come vi diceva fin da principio, a bello studio ho indugiato così lungamente a riparlarvi dei nostri, affine di potervi dire qualche cosa di certo sull' esito della loro malattia. Fin qui non erano note in tutta la letteratura medica che pochissime guarigioni durate per anni; mancava ancora un reperto cadaverico: l' avere atteso mi pone in grado di comunicarvi altre due guarigioni e le due prime necroscopie eseguite. In questo tempo di attesa non solo noi, ma anche il Prof. Orsi ebbe l' occasione di sezionare il cadavere di uno di questi infermi.

Il nostro Giovannini però non venne a morte per i danni immediati della sua emoglobinuria. Gli ultimi accessi di questa si ebbero nel febbraio 1877: d' allora, la temperatura essendo più mite, egli potè levarsi di letto ed anche uscire dalla Clinica per passeggiare senza sentirne alcun danno. Durante i mesi invernali furono tentate, ma senza effetto, parecchie cure, massimamente la chinina e i preparati ferruginosi, che parevano dovere essere utili a mitigare lo stato oligoemico; furono regolate le eva-

cuazioni alvine, si cercò di promuovere l'appetito cogli amari, e si dette vitto nutriente e buon vino, ma tutto era inutile, se l'infermo non rimaneva lungi dalle cause refrigeranti. Quel po' di forza e di nutrizione, che andava riacquistando nel letto, era ben presto perduta appena due o tre accessi si fossero riprodotti.

Nel principiare del marzo il Giovannini cominciò a dolersi, anche più forte e con più persistenza del consueto, di un dolore alle gambe, del quale prima era andato lamentandosi a quando a quando: questo dolore non seguiva il corso di nessun tronco nervoso, non era limitato ad un osso, ma, al dir dell'infermo, era nel profondo delle masse muscolari; era quasi nullo durante il giorno, ma esacerbava la notte. Intraprendemmo allora una cura antisifilitica mista, collo ioduro di potassio e le frizioni mercuriali, e questa fu seguitata per circa due mesi. I dolori scomparvero, ma altri effetti non si vide che ne seguissero.

Il Giovannini passò bene e quasi senz'alcuna cura il giugno ed il luglio, ma nell'agosto si cominciò a vedere che la temperatura della sera si elevava alquanto sopra il normale e, quel ch'è peggio, la chinina non valeva più, come per lo passato, ad impedire una tale elevazione. Non andò molto, che qualche colpo di tosse e una certa facilità ad affannarsi richiamarono l'attenzione sull'organo respiratorio. È inutile che oggi vi narri i sintomi, che di giorno in giorno furono riscontrati coll'esame fisico; inutile altresì che vi descriva le fasi successive della malattia che si sviluppò: stimo che vi annoierei troppo, senza che lo studio, che ora ci occupa, rimanesse per questo minimamente agevolato o chia-

rito. Basti vi dica, che per i segni razionali e per gli obiettivi era fatto manifesto che un processo tisiogeno a corso molto rapido erasi sviluppato nell' organo polmonare, e che per il progredire di esso il Giovannini venne a morte la mattina del 26 settembre 1877. In tutto questo tempo i suoi antichi malanni non dettero mai più indizio di sè, seppure non voleste annoverare tra essi che l' orina, la quale pel resto altro non mostrava d' anormale che scarsezza di fosfati e d' urofeina, presentò solo negli ultimi giorni di vita qualche rarissimo cilindro ialino ed un leggerissimo contenuto albuminoso. D' emoglobina però mai più una traccia.

Or eccovi la relazione della *necroscopia*, che, causa la grande rarità del caso, mi saprete grado, se vi riferisco per intero; anzi ve la darò colle parole stesse, colle quali fu dettata dal chiarissimo Prof. Taruffi, che in mia assenza ebbe la cortesia d' eseguire la sezione cadaverica.

La sezione fu praticata 26 ore dopo la morte.

Cadavere d' uomo della apparente età di anni 30. Lunghezza del corpo centim. 155. Cute pallida, testa regolare, occhi non avvizziti, in cui si scorge la tela del Winslow incipiente. Le pupille sono egualmente dilatate, le sclerotiche giallognole. Il padiglione dell' orecchio destro è di colorito livido, pallido quello del sinistro. La mandibola è rilasciata incompletamente, la mucosa labbio-gengivale pallida.

Il collo appare lungo, lo sterno-cleido-mastoideo destro meno sviluppato del sinistro. Le fosse sopra e sotto-clavicolari eguali e profonde.

Il torace ha la figura conica allungata, i muscoli sono poco sviluppati.

L' addome offre la superficie anteriore concava

fino all' ombellico, convessa al disotto; pallida ne è la cute alla parte media, verdognola nei quadranti inferiori.

Negli arti superiori la rigidezza è quasi scomparsa, mentre si conserva ancora negli inferiori. Macchie violette da ipostasi notansi alla parte posteriore del tronco e degli arti.

Sezionata la *callotta ossea*, si presenta questa regolare, con scarsa diploe, e coi solchi vascolari profondi, offrendo inoltre manifeste le impronte dei corpi del Pacchioni. Ai lati della sutura sagittale, in corrispondenza del sincipite, veggonsi due zone trasparenti, per usura della tavola interna.

La *dura madre* aderisce notevolmente lungo il margine interno degli emisferi cerebrali, è di colorito bianco-sporco, i suoi vasi mostransi iniettati, ed il seno longitudinale contiene un sottile coagulo nerastro. Lungo il seno petroso destro superiore, la dura meninge ha un rossore più intenso di quello che sul sinistro.

La *superficie degli emisferi* offre le vene assai turgide ed iniettati i minimi vasi. L' aracnoide mostrasi inspessita ed opacata nella parte media del vertice e maggiormente al lato destro della scissura longitudinale; ove è anche giallognola e sollevata, aderendo strettamente in tal punto alla dura madre, il quale punto corrisponde alla parte assottigliata della callotta craniense superiormente indicato. Le circonvoluzioni cerebrali sono piuttosto schiacciate.

Alla *base del cervello*, vedonsi la iniezione dei minimi vasi, le carotidi piene di sangue e tinte in bleu, come pure il circolo del Willis.

Il *centro ovale* è di colore biancastro, la sostanza corticale un po' colorita oltre il normale, di gros-

sezza ordinaria. Nei ventricoli laterali si contiene poco siero rossigno.

Il *corpo calloso e la volta a tre pilastri* sono rammolliti, i vasi interposti al corpo striato e al talamo ottico iniettati, specialmente a sinistra. Normale il 3.° ed il 4.° ventricolo.

Aperta la *cavità toracica*, scorgonsi i *polmoni* alquanto depressi, di colorito grigio superiormente, rossigno in basso; a destra esiste qualche tenue aderenza all' apice.

Nel *pericardio* si contiene liquido sieroso in copia.

Il *cuore* è di forma triangolare, ingrandito a destra. La sua punta corrisponde al 5.° spazio intercostale. L' orecchietta destra è rigonfia e di colore violetto. Irregolare mostrasi l' arco della aorta, per prominenze ed avvallamenti.

Estratti i visceri anzidetti, ed esaminate la *laringe* e la *trachea* si trovano alla superficie interna ricoperte da lieve quantità di catarro schiumoso, biancastro, tolto il quale, vedesi la mucosa lievemente arrossata con fina iniezione; il colorito rosso va aumentando nei grossi bronchi, tanto in quelli del polmone destro quanto del sinistro, e nei piccoli tende al rosso nerastro; il lume di questi canali e la grossezza delle loro pareti sono normali.

I *polmoni* all' esterno presentano la superficie liscia e splendente; vi si scorgono però al disotto della pleura piccolissime granulazioni puntiformi, di color bianco-grigio, resistenti al tatto, sparse uniformemente in istraordinario numero su ambedue i visceri. Al taglio, si avverte nel polmone destro crepitazione, meno manifesta però nel lobo inferiore, da cui scola poco sangue scuro; la superficie di sezione è rosea nel lobo superiore e nel medio, rosso-

scura nell' inferiore. In tutti tre i lobi sporgono alla superficie incisa moltissimi tubercoli, della grandezza al massimo di un grano di miglio, grigi, consistenti al tatto e distribuiti con una certa uniformità. Il sinistro polmone, tanto all' esterno che internamente, ha gli stessi caratteri.

Le *glandole bronchiali* sono lievemente ingrossate, di colorito nerastro; in alcune di esse osservansi piccole prominenze grigie.

Del *cuore*, il ventricolo destro contiene un grosso coagulo in parte bianco-giallastro e duro, e in parte rosso-scuro e molle; la spessezza delle pareti, la cavità e gli orifizi valvolari, nulla presentano di particolare, come pure l' arteria polmonare e il ventricolo sinistro.

L' *aorta* nella sua porzione ascendente e nell' arco mostra una superficie scabra per molte rilevatezze, di cui alcune sono appena accennate, di colorito giallo-sporco, altre, soprattutto verso la sua origine, più grandi e irregolari; di queste, alcune hanno durezza quasi calcarea, altre invece risultano formate di sostanza molle, densa e granulosa, che staccasi agevolmente, lasciando una soluzione di continuo poco profonda. Qua e là notansi poi solchi considerevoli e infossamenti, senza tuttavia perdita di sostanza, e che corrispondono alle prominenze e depressioni vedute già all' esterno. I rami tutti dell' aorta e la porzione discendente di essa sono normali.

Passando all' esame della *cavità del ventre*, osservasi il *grande epiploon* colla sua superficie leggiermente aderente per tenui fibrille al peritoneo parietale, coi suoi margini tenacemente. Il suo colore è violetto, ed è disseminato di numerosi tubercoli ancora in istato di crudità, ed il grasso è quasi del tutto

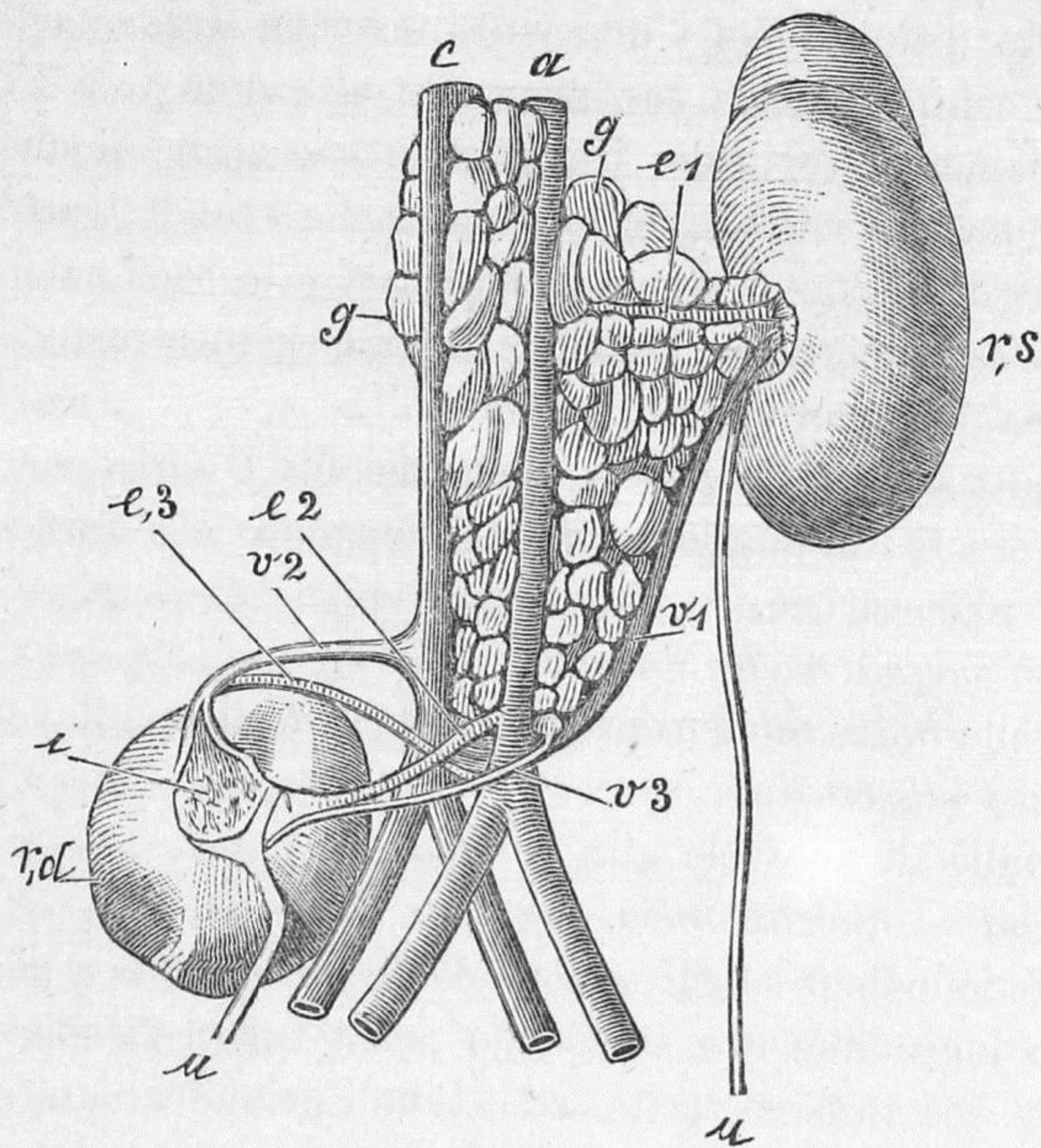
scomparso. Il diaframma ha forti aderenze col fegato. Anche il *mesenterio* mostrasi tempestato di tubercoli, che pure si scorgono nella sierosa intestinale, soprattutto nell' ultima porzione dell' ileo. Gli *intestini* sono discretamente gonfi e grigiastri; lo stomaco retratto, piccolo e vuoto; aperti entrambi non presentano che alcuni tratti qua e là iperemici, senza *tubercoli*, nè ulcerazioni.

La *milza* ha colore violetto, mediocre consistenza, e alla sua superficie esterna, come pure al taglio, mostra chiazze giallognole costituite dalla confluenza di alcuni granuli, di cui pure è disseminato il legamento gastro-epatico. Sulla capsula del fegato notasi una pseudo-membrana spessa e consistente, gremita parimenti di granuli tubercolari.

Dei *reni*, il sinistro (*r*, *s*) si estende dalla 1.ª vertebra lombare alla cresta dell' ileo corrispondente, e misura 12 centimetri in lunghezza. Il destro (*r*, *d*) è assai più in basso, in quanto che corrisponde alla 2.ª lombare, obliqua all' esterno, e discende per due dita trasverse sull' osso iliaco; ha la convessità verso la colonna vertebrale ed il psoas omonimo; la sua figura è rotondeggiante con la superficie anteriore appianata; il suo ilo (*i*) è posto in questa alquanto in alto, e l' uretere (*u*) vi scorre nella parte inferiore. Dall' aorta (*a*) partono tre arterie emulgenti: la superiore (*e*, 1) lunga 5 centimetri va, come di solito, al rene sinistro; la media (*e*, 2) che misura centimetri 6, dista dall' antecedente 5 centimetri, e 1 centimetro dalla biforcazione aortica, dirigendosi al rene destro su cui scorre per un solco che guida all' ilo; la 3.ª emulgente (*e*, 3) lunga centimetri 6, parte a livello della biforcazione, scorre per un tratto attorno al margine

superiore del rene suddetto, e s'infossa in un solco, pel quale pure giunge all' ilo. Parallela all' arteria renale superiore, nasce una piccola vena (*v*, 3), che sorpassa l' aorta, e va ad inserirsi alla porzione inferiore dell' emulgente sinistra (*v*, 1).

La grossa vena renale destra (*v*, 2) parte dal margine superiore del viscere insieme alla 3.ª emulgente, e si dirige verso la cava in corrispondenza della 3.ª vertebra lombare. La vena emulgente del rene sinistro (*v*, 1) discende e va ad inserirsi vicino alla biforcazione iliaca nella cava ascendente. A livello dell' arteria emulgente del rene sinistro, la vena cava viene spostata a destra da un gruppo di glandole linfatiche ingrossate (*g* , *g*), che abbracciano l'aorta, l' emulgente suddetta, e spostano all' esterno la vena renale sinistra.

Eccovi una figura, da cui questo reperto è messo in vista.

a Arteria aorta — *c* Vena cava — *r*, *s* Rene sinistro — *e*, 1 Arteria emulgente sinistra — *v*, 1 Vena emulgente sinistra — *u* Uretere — *r*, *d* Rene destro rotato anteriormente — *e*, 2 Arteria emulgente destra (media) — *e*, 3 Arteria emulgente destra (inferiore) — *v*, 2 Vena renale destra (superiore) — *v*, 3 Vena renale destra (inferiore) — *i* Ilo — *u* Uretere — *g*, *g* Glandule linfatiche ingrossate.

Al taglio, il rene destro mostrasi iperemico, la sostanza corticale è alquanto accresciuta, bene manifesti sono i vasi retti e i tuboli retti. Il sinistro è più umido, meno colorito, e in esso pure la sostanza

corticale abbonda. In ambedue scorgonsi qua e là granuli tubercolari.

Il *fegato*, fuori di sito, presenta figura triangolare; la distanza fra i due punti estremi trasversali è di centim. 31, la sua maggiore spessezza 8, e 17 il diametro verticale. Ha colorito rosso, con alcune granulazioni salienti, solchi e cicatrici a grandi tratti.

La *cistifellea* contiene bile verdastra in poca quantità. La superficie di sezione del fegato mostrasi variegata da molti punti grigio-giallastri.

Le *glandole linfatiche* abbraccianti l' aorta sono ingrossate; al taglio, succose, omogenee e di colorito rosso-carneo.

Le *mesenteriche* normali.

Delle *inguinali, ascellari* e *cervicali* alcune lievemente ingrossate.

Nulla di notevole alla *vescica.*

Esame microscopico.

Esaminando sottili sezioni del *rene sinistro* a piccolo ingrandimento, si vedono pochi tubercoli sparsi nella sostanza corticale, ed i tubuli uriniferi manifestamente separati l' uno dall' altro dal tessuto interstiziale alquanto aumentato.

Ad un ingrandimento maggiore poi si rileva che questo tessuto connettivo interposto ai tubuli è in generale fibrillare, mentre invece abbonda di cellule linfoidi in vicinanza dei tubercoli. Questa leggera iperplasia del tessuto interstiziale, quantunque si osservi tanto nella sostanza corticale che nella midollare, non è distribuita uniformemente, ma in alcuni luoghi è un po' più, in altri un po' meno abbondante; prevale però verso la parte inferiore della sostanza corticale.

L' epitelio dei tubuli mostra pure diversa appa-

renza. Infatti in alcuni tratti le cellule sono regolarmente disposte e conformate, col nucleo bene colorito dal carmino e col protoplasma leggiermente granuloso. Altrove invece si mostrano più grandi e sformate, non bene distinte l'una dall'altra, col protoplasma maggiormente granuloso, e col nucleo pochissimo evidente. Le cellule così alterate si staccano con molta facilità, di guisa che in alcuni luoghi i tubuli rimangono vuoti. L'epitelio dei tubi collettori è sempre normale; quello dei tubuli contorti in alcuni tratti non presenta lesioni, mentre in altri, come si è detto, offre una degenerazione più o meno avanzata. I glomeruli del Malpighi, un po' ingranditi, hanno la capsula del Bowmann alquanto inspessita.

Oltre le alterazioni suddette degli epiteli, i medesimi offrono, singolarmente nella sostanza corticale, ammassi più o meno grandi di pigmento, di colore ora giallo aranciato, ora rossastro, ora nero. Il pigmento alle volte occupa per intero una o più cellule; altre volte solamente una parte più o meno grande, nel qual caso esso mostra una certa tendenza a riunirsi verso il centro. Avviene che di queste cellule pigmentate in alcune sezioni se ne vedono poche e sparse qua e là, laddove in altre esse sono più abbondanti.

I piccoli vasellini arteriosi e venosi nella sostanza piramidale sono vuoti, ed in generale piuttosto larghi. Le piccole arterie poi offrono un ingrossamento delle loro pareti, ingrossamento dato più particolarmente dalla tonaca avventizia, la quale talora contiene anche molte cellule.

Nella sostanza corticale, e più particolarmente in prossimità della capsula, si vedono i capillari manifestamente dilatati e ripieni di globuli rossi; tal-

volta si tratta di una dilatazione semplice ed uniforme dei medesimi, tal' altra di una varicosità.

Da ultimo, riguardo ai tubercoli è a dirsi, che essi generalmente sono riuniti in gruppi di due o tre, e che il loro diametro varia da uno a due millimetri. Essi sono costituiti da una sostanza centrale amorfa, grigiastra, leggermente granulosa, circondata da cellule linfoidi che insensibilmente si perdono nella sostanza renale, cosicchè vengono ad assumere una forma piuttosto irregolare.

Nel rene destro esistono le stesse alterazioni, ma ad un grado meno avanzato.

All' esame delle sezioni fatte nel *fegato* si trova dilatazione delle piccole vene ed arterie, non che dei capillari, i quali sono pieni di sangue. Il tessuto connettivo interacinoso è più manifesto del normale, separando leggermente lobulo da lobulo. Le cellule epatiche poi presentano diversa apparenza. Infatti in alcuni tratti sono riempite da una o due grandi gocce di grasso, di guisa che il nucleo più non si riconosce; altrove invece le cellule sono diventate assai granulose, col nucleo poco evidente, e così confuse insieme che l' una dall' altra malamente si possono distinguere; in altri tratti invece esse si mostrano normali.

Nei tagli eseguiti in corrispondenza delle grandi linee a guisa di cicatrice notate nella capsula, si nota che appunto dalla capsula si abbassano larghi tratti di tessuto connettivo fibroso, che si interpone fra gli acini, li invade, li distrugge, di guisachè talvolta soltanto poche cellule stanno ad indicarne la presenza.

I tubercoli nel fegato sono rotondi, isolati, del diametro di circa mezzo millimetro, e situati ordinariamente entro gli acini, verso la loro periferia.

Gravi, dunque, furono le lesioni, che l'ispezione del cadavere disvelò. La prova anatomica dell'emoglobinuria poteva trovarsi nelle masse di pigmento vedute nelle cellule epiteliali del rene, quantunque questa pigmentazione si vegga ancora per congestioni prolungate. Ma dopo sette mesi, da che il fenomeno era mancato, non era da attendersi nulla di più dimostrativo. Nè in verità era la riprova di questo fatto indubitabile, che noi chiedevamo al cadavere: era invece la spiegazione della sua origine, e questa anche dopo l'autopsia restava ancora completamente oscura.

Nessun lume poteva venirci dalla *tubercolosi diffusa*, poichè era accertato dalla storia clinica e dai dati anatomici che quella erasi sviluppata di fresco. Nè meglio poteva illuminarci, per la ragione opposta, quella congenita anomalia di forma e di posizione dei reni. Più importante senza dubbio il reperto del fegato: esso e per le sue aderenze al diaframma, e per le sue profonde e lunghe cicatrici, e per le notizie anamnestiche a voi note poteva senz'alcuna esitazione tenersi per sifilitico, quantunque non fosse stata veduta nessuna forma gommosa, nè struttura di sifiloma in alcun punto. Forse la lunga cura, mercuriale e iodale, da noi prescritta aveva portato una relativa guarigione del processo della sifilide epatica, come in molti casi avviene sicuramente. Ma una sifilide epatica è capace dì manifestarsi clinicamente colla forma di emoglobinuria parosismale? A mio giudizio, un no riciso non è lecito rispondere ancora a tale domanda: certo è però che di per sè solo quel processo non poteva essere valevole dell'effetto, giacchè io stesso vidi già molti casi di epatite celtica senz' indizio di emoglobinuria da freddo.

Nè manco era da pensare all' iperplasia del tessuto interstiziale dei reni, all' ispessimento della capsula di Bowmann, all' infiltramento di cellule linfoidi e alla degenerazione degli epiteli, giacchè appariva manifesto che queste alterazioni della struttura renale erano dipendenti dalla stasi tante volte ripetutasi e riprodotta all' ultimo anche dalla tubercolosi.

La cosa che poteva sembrava in sulle prime più tosto importante per la spiegazione del fenomeno, era quel pacco di glandule linfatiche ingrossate, che spostavano la cava e la vena emulgente sinistra. Ecco senza dubbio una ragione sufficiente della stasi renale.

Ma perchè mai questa avrebbe dovuto riprodursi a parosismo? Una spiegazione poteva ben essere la seguente: i disordini circolatori, che venivano dietro all' azione del freddo, conducevano ad una stasi generale venosa; in conseguenza di questa anche il corso della linfa doveva rallentarsi, i gangli linfatici dovevano inturgidire e, aumentando così periodicamente di volume, comprimere oltre l' usato la cava e l'emulgente sinistra. Ciò è discretamente verisimile, ma poi a che ci servirebbe mai una tale ipotesi? Resterebbe pur sempre ignota la causa della stasi generale periodica: converrebbe dunque rinvenir prima questa; ma allora che avessimo trovata questa, non avremmo trovato altresì quella dei reni senza più alcun bisogno delle glandole prelombari periodicamente inturgidite? Dunque l' ipotesi è inutile. E d' altra parte, se si fosse trattato di una stasi renale e da causa generale e da compressione locale, come non avrebbe dovuto uscire dai vasi anche qualche globulo rosso? E finalmente come spiegarci colla

semplice stasi l'emoglobinuria, che è fenomeno non riscontrabile in nessun altro caso di tale disordine circolatorio?

Ma a dissipare ogni dubbio basterebbe il raffronto coll' altro reperto necroscopico, che fino ad ora è a nostra cognizione. Voi dovete dunque sopportare in pace, ch' io vi riferisca per intero anche quest' altra descrizione di fatti anatomo-patologici.

Tre giorni dopo che moriva il Giovannini, cessava di vivere in Pavia anche l' infermo del Prof. Orsi: ma quegli non finì in Clinica, come il nostro, giacchè poteva ancora attendere a far da cocchiere, e quando fu colto improvvisamente da morte aveva fatto colazione allora allora e con ottimo appetito. Vuole però sventura che la causa di questa morte subitanea non apparisca nè dai fatti osservati in vita, nè da quelli raccolti alla necroscopia. Ad ogni modo vi giovi sapere che l' infermo soffriva da cinque anni di emoglobinuria da freddo a forma tipica, e che l'autopsia fu eseguita dall' egregio signor Dott. Stefanini e avvalorata dalla partecipazione del chiarissimo Prof. Golgi.

« *Reperto anatomico* di Demarchi Clemente, morto il 29 settembre 1877, e sezionato 48 ore dopo la morte.

Abito esterno. — Altezza del corpo m. 1, 50, ben conformato e ben nutrito, colore della pelle pallido, macchie cadaveriche rosso-oscure al dorso, ai lati del collo e della faccia, muscoli del tronco e degli arti ben sviluppati.

Capo. — La callotta ossea di uno spessore piuttosto rilevante. La dura madre facilmente distaccabile, con poco sangue nel suo seno longitudinale; aracnoide bene svolgibile dalla massa cerebrale, e di colore grigio sporco in corrispondenza della grande

solcatura. La sostanza cerebrale, di colore e consistenza normale, metodicamente sezionata, si rileva in ogni sua parte normale.

Collo e Petto. — Al collo nulla di rimarchevole.

Polmoni. — Di colorito molto oscuro, si palesano un poco enfisematosi nella loro porzione inferiore. *Trachea* e *bronchi* normali, poco muco spumoso nei grossi bronchi.

Cuore. — Un po' ingrossato in totalità, flaccido e di colore alquanto pallido. Normali le valvole e gli orifici.

Aorta. — La superficie interna dell' arco scabra in causa di numerose placche ateromatose.

Addome. — *Stomaco.* — Contenente mezzo litro circa di minestra di riso, del resto normale, e normali pure gli intestini.

Fegato. — Sano.

Milza. — Una mezza volta più grossa del normale e spappolabile.

Reni. — Il volume è di un buon terzo aumentato, e pesano 150 grammi cadauno; la capsula si svolge facilmente, di colore rosso-cupo; dalla superficie di sezione scola un liquido rosso-oscuro, viscido. La sostanza corticale facilmente lacerabile, di colore più oscuro della midollare, e colla superficie cosparsa di punti rosei oscuri; le piramidi della sostanza midollare, molto iperemiche, presentano chiaramente molte striature rosse.

Esame microscopico dei reni. — In preparati per dilacerazione, fatti dopo 18 ore di immersione nel liquido di Müller, si sono osservati molti globuli di sangue, goccie e granuli adiposi, cellule epiteliali dei tubi uriniferi gonfie e granulose, più grosse del normale, e il nucleo in alcune poco, in altre non af-

fatto appariscente, e solo coll'aggiunta dell' acido acetico; si è potuto verificare che alcune cellule avevano due nuclei. Trattate col iodio e coll'acido solforico ripetutamente, anche nelle sottili sezioni mai si ottenne la reazione della degenerazione amiloidea. Dopo parecchi giorni d' immersione nel liquido di Müller e poi nell' alcool, sopra reni sufficientemente induriti, praticate delle sezioni in differenti punti, queste non presentano lo stesso grado d' alterazione. Alcune sezioni presentano le cellule epiteliali dei tubi uriniferi pressochè normali ed appena granulose; in altre invece, il lume dei tubi era ingrandito, contenente molti granuli con cellule epiteliali grosse, gonfie, molto granulose. Il tessuto connettivo in alcune sezioni era normale, in altre si potè costatare delle produzioni di nuovo tessuto connettivo embrionale e fibroso; in queste sezioni molti elementi ghiandolari si manifestano in preda già agli effetti della compressione. »

Come avete udito, in questo cadavere non apparvero quasi altre lesioni, da quelle del cuore e dei reni all' infuori. Nel cuore, come anche in quello del Giovannini, fu notato un po' di aumento di volume; nei reni uno stato che, tolti i tubercoli, quadra quasi a capello con quanto fu pure osservato nei reni del nostro infermo. Qua e là aumento di volume dell' organo; qua e là manifesta iperemia; quà e là un' iperplasia del connettivo, non da per tutto uniforme, ma irregolarmente sparsa, non da per tutto allo stato fibrillare, ma anche in quello d' infiltrazione linfoide; qua e là un rigonfiamento torbido degli epiteli in alcuni punti, mentre in altri l' aspetto di essi quasi affatto normale.

Come di leggeri si scorge, queste apparenze per-

mettono di diagnosticare, in linguaggio puramente anatomico, una leggera nefrite diffusa e specialmente interstiziale. Ma in tanta diversità eziologica delle nefriti il concetto puramente anatomico è insufficiente, e perciò m' importa richiamarvi a memoria, come l' osservazione clinica desse argomento a credere, che noi non avevamo a fare con nessuno degli ordinari processi di flogosi renale. Invece l' analisi fisiopatologica dei sintomi ci condusse a stabilire il giudizio di stasi ricorrente, ed infatti le alterazioni riscontrate nei due cadaveri sono proprio tali da confonderle appunto con quelle del così detto *rene cardiaco*. Esse debbono dunque essere considerate, almeno *nella maggior parte*, quali effetti di stasi, e questi, come sapete, non sono da riguardarsi come di natura flogistica.

Lezione quarta.

Sommario. — Difficoltà e utilità della indagine intorno alla patogenesi. — Teorie renali ed epatiche. — Ipotesi del Greenhow, sperimenti del van Rossem e speculazioni del Thudichum. — Valore dell' itterizia ematogena e investigazione fisio-patologica delle sue varie attinenze coll' emoglobinuria. — Erronea sentenza del Lichtheim. — Ipotesi dell' Ilgner. — Ordine, con cui i fenomeni dell' accesso si seguono. — La stasi è limitata o diffusa? — Interpretazione dei fatti verificati nella superficie cutanea. — Relazione di questi col rallentarsi del corso del sangue. — Eccitazioni di nervi sensiferi e cangiamenti circolatori. — Confronto di alcuni fatti morbosi. — Modi, onde il sistema nerveo vale a diminuire la velocità della corrente sanguigna. — Prima conclusione rispetto alla sede della malattia.

Signori, la luce, che era sperabile di veder sorgere dalla indagine delle alterazioni anatomiche e di poter poi dirigere a rischiarare il processo genetico della emoglobinuria parosismale, non sorse altrimenti, come già vi dichiarai nella lezione passata. Anche dopo l' analisi, più tosto minuta, che facemmo dei fatti relativi a questa forma morbosa, ci troviamo dunque ancora molto male provvisti dinanzi al nostro problema patogenico. Ma certo non sarà da voi, giovani e pieni di fiducia nelle vostre forze, che mi verrà il consiglio pusillanime di ristarci davanti agli ostacoli. Nè meglio tale

consiglio potrebbe convenire a me, che, quantunque avvezzo a veder non di rado la fallacia apparente di quella promessa ippocratica, secondo cui il medico, che riesce a conoscere una malattia, riesce ancora a curarla, pure ho ferma fiducia, che alla lunga alla lunga quella promessa s' avvera il più spesso.

Non temiate che io voglia mai indebolire la vostra fiducia in questo principio, di cui si può dire quasi senza eccezioni che da Ippocrate a Morgagni e da Morgagni a Virchow fu guida alla scoperta del vero per tutti i buoni medici e segno invece alle critiche impotenti degli ignavi e degl' ignoranti. E se poi taluno di voi pensasse che troppo spesso torno a raccomandarvi queste investigazioni, che sembrano avere più del fisiologico che del clinico, io ne accetterei senza rammarico il rimprovero. Troppe in vero sono le cagioni, che fuori di qui distoglieranno molti di voi da uno studio così fatto! Le soverchie occupazioni pratiche, la deficienza di libri o del tempo per leggerli, il contagio tanto pernicioso e tanto frequente di colleghi, che, poveri affatto di tale sapere, lo dispregiano in altrui, qualche falsa autorità, che strilla la vera, la grande Clinica non sapere che farsi di certe quisquiglie teoretiche, l' arrendevolezza del nostro spirito agli allettamenti della quiete più tosto che ai pungoli della curiosità aspra e feconda, rendono presto non pochi medici affatto incuranti d' ogni considerazione fisiopatologica delle malattie e li precipitano nell' empirismo.

Che dire poi d' un Regolamento Universitario, che si contenta d' un solo anno di corso per lo studio della fisiologia e prescrive ad un tempo la

stessa durata anche per l'insegnamento della botanica o di una delle cliniche speciali?!

A preservarvi da quel male nessun altro rimedio mi pare più valevole che il mandarvi già provveduti della facoltà, del gusto, dell'abitudine a così utili e piacevoli indagini. E per questo, anche in tanta mia insufficienza, mi studio del continuo di darvene lo stimolo e l'esempio.

Queste parole mi sono suggerite senza dubbio dal timore, che deve coglierci tutti mentre stiamo per inoltrarci nello studio della patogenesi così sforniti dei conforti tanto poderosi che altre volte ci vengono da quella scienza, la quale, al dire del Cohnheim, è ponte, che sovrastando all'abisso esistente tra la fisiologia e la clinica, le ricongiunge insieme; voglio dire dell'Anatomia patologica. Infatti è appena sperabile che in tali condizioni noi raccogliamo qualche cosa di più che una ragionevole ipotesi, ma voi sapete che anche queste sono indispensabili in ogni parte dello scibile umano e la mia ipotesi d'oggi potrà essere domani una verità da voi dimostrata.

Le non poche congetture già fatte per interpretare l'emoglobinuria da freddo possono ridursi a un numero non grande, se si prescinde dalle secondarie differenze loro. Come già vi dissi fin da principio, i più pensarono all'iperemia dei reni: tali, ad esempio, il Pavy (1), il Botkin (2) e W. Roberts (3), i quali spiegarono il meccanismo

(1) The Lancet, 1866, vol. II, pag. 34.

(2) Berl. klin. Wochenschrift, 1874, p. 234.

(3) Reynolds, A. System of Medicine, vol. V, London 1879, pag. 471.

di essa mediante il sistema nervoso. Ma noi ci occupammo già a lungo di tale opinione e vedemmo che non l'afflusso, sibbene la stasi sanguigna è certa. Però questa è anche insufficiente a spiegare molti fenomeni dell' emoglobinuria parosismale, anzi l' emoglobinuria stessa. Già fino dal 1854 il Virchow aveva scritto a commento del caso osservato da Dressler « Si potrebbe facilmente pensare che tanto l' albuminuria quanto la cromaturia sieno prodotte da semplici flussioni intermittenti verso i reni, se non vi fossero stati ad un tempo fenomeni generali di natura intermittente e non si fossero avute contemporaneamente frequenti escrezioni di acido urico, le quali conducevano a pensare che anche fuori dei reni dovevano esistere disturbi da riguardarsi come causa delle intermittenti irritazioni dei reni » (1).

L' opinione del Gull (2), secondo cui i reni avrebbero perduto la proprietà di trasformare l' emoglobina nel pigmento dell' orina e quindi eliminerebbero quella sostanza affatto immutata, merita appena d' essere ricordata, perchè del tutto priva di base fisiologica.

Al Beale parve verisimile che i corpuscoli rossi sieno decomposti nei capillari del fegato e che i reni eliminino poi la loro materia colorante (3). Anche il Popper cerca la causa dell' emoglobinuria da freddo nel fegato, quantunque ammetta come

---

(1) Virchow's Archiv, 1854, Ueber Harnblau und Cromaturie.

(2) Guy's Hospital Reports, 1866, p. 390.

(3) Practitioner, 1868, vol. I, pag. 73.

fatto primordiale un' anormale eccitabilità del midollo spinale e chiami perciò *nervosa* questa emoglobinuria. « L' irritazione del midollo spinale opera la contrazione dei dutti biliari, l' aumento della pressione e con ciò il corso retrogrado della bile verso il sangue : la conseguenza ulteriore di ciò è la cessazione della formazione della bile ed ecco trovata la sorgente dell' emoglobinuria. Infatti Kühne ha reso verisimilissimo che la materia colorante della bile (la bilirubina) ha origine dall' emoglobina dei corpuscoli rossi. Ora se i corpuscoli già usati non possono dare la loro emoglobina per la preparazione della bile (causa la chiusura dei piccoli vasi afferenti del fegato e il cessare della formazione della bile) l' emoglobina ritorna in circolo ed è eliminata dagli organi urinari. Questo processo è appunto quello dell' emoglobinuria » (1).

Voi vedete subito quanto vi ha d' ipotetico in questa interpretazione : tale la contrazione dei dutti biliari, la cessazione della formazione della bile per essa, il proseguire dello scomponimento dei globuli rossi, quantunque l' attività delle cellule epatiche dovesse reputarsi sospesa. Ma anche senza tener conto di ciò, la teoria del Popper, accettata dal Rosenthal (2), doveva, se vera, resistere alla riprova dei fatti. I fatti erano questi : *l' orina doveva contenere gli elementi della bile riassorbita*, *e il fegato doveva rimpicciolire* durante l' accesso: ma nè l' una nè l' altra di queste conseguenze ne-

---

(1) Oest. Zeitschrift für pract. Heilkunde, 1868, n. 35 e 36.

(2) Vedi la traduzione italiana del suo *Trattato delle malattie nervose*, 1872, al capitolo *Nevrosi vasomotorie*.

cessarie esiste in realtà. Noi non potemmo mai disvelare nell' orina emoglobinurica il pigmento biliare, quantunque gl' infermi avessero colorito giallognolo; io pregai l' illustre Prof. Selmi a ricercarvi egli medesimo gli acidi biliari, ma neppure a lui venne fatto di trovarne, benchè adoperasse due diversi processi d' analisi. Quanto poi al volume del fegato, vi dirò fra poco che non solo non diminuisce, ma anzi aumenta durante l' accesso.

Il Dott. Greenhow, che fra tutti è quegli che vide il maggier numero di malati di questa specie, dice che egli « inclina fortemente a credere che la vera patologia della malattia debbasi cercare piuttosto nelle condizioni stesse del sangue che in una alterazione locale di organi » (1). Le ragioni di questa sua credenza sono prima nella presenza costante dell' ossalato di calce nell' orina dei suoi infermi, durante il parosismo: di più egli nota una simiglianza nell' aspetto lurido, malatticcio di tali infermi con quello attribuito dal Prout alla *diatesi ossalica*, nella quale quest' autore menziona la tendenza all' emorragie renali: finalmente la frequenza di dolori reumatici durante l' accesso e anche talora negl' intervalli è un altro fatto favorevole a questa maniera di vedere, perchè il Prout notò la frequenza del reumatismo cronico nella *diatesi ossalica* e il Dott. Salusbury d' America descrisse eziandio una forma di reumatismo dovuto alla presenza dell' ossalato di calce nel sangue.

Questo modo di considerare la malattia parve al van Rossem degno d' esser messo al cimento spe-

---

(1) Edimburgh Medical Journal, May 1868, pag. 1003.

rimentale. Egli mescolò ad orina normale dell' ossalato acido di sodio e del sangue e trovò che « per una proporzione di 0,5 % d' ossalato acido di sodio i corpuscoli del sangue sono disciolti nell' orina e che per una proporzione maggiore una parte della materia colorante è decomposta e in conseguenza di ciò nasce l' ematina » (1). A questo proposito io debbo anzi soggiungere, che veramente nell'orina degl' infermi in discorso trovasi, oltre l' emoglobina, anche l' ematina. L' osservazione è dovuta al Thudichum, il quale dice che « questa è la prima volta, che l' ematina, conosciuta fin qui solo come una specie di prodotto di laboratorio, si dimostrò presente in un fluido organico morboso quale prodotto del processo della malattia stessa » (2). Il fatto dunque è più tosto importante, e per rendersene ragione il Thudichum imagina nei reni un eccedente sviluppo di acido, forse acetico o criptofanico: ma poi aggiunge che anche una grande quantità d' ossalato di calce equivarrebbe alla presenza in eccesso di questi o di altri acidi. Il trovarsi nell' orina l' acido acetico, il criptofanico o l' ossalato di calce non è cosa anormale « però la loro presenza in forma concentrata in una parte dei tubuli renali, nei quali gli altri costituenti dell' orina, specialmente l' urea, non fossero ancora segregati e misti colla soluzione d' emoglobina, in modo che potesse trasformarsi una parte dell' emoglobina effusa in ematina, è certo una grande anormalità e forse l' essenza della malattia. »

---

(1) Over paroxysmale Haemoglobinurie. Amsterdam 1877, pag. 69.

(2) A Treatise ecc., pag. 362.

Per tal guisa il pensiero del Greenhow troverebbe qualche conferma negli sperimenti del van Rossem e qualche luce in queste speculazioni chimiche del Thudichnm. Il Greenhow per verità non aveva fatto che sospettare l'attinenza empirica tra la diatesi ossalica e l'emoglobinuria; non l'aveva chiarita. Ora quest' attinenza , essendo incostante, a noi sarà mestieri esaminare se, almeno laddove esiste, possa riguardarsi davvero come causale. Il Greenhow ammetteva senza provarlo, che i globuli si scomponessero già entro ai vasi, ma in questo caso l'emoglobinuria sarebbe spiegata senz' altro: quindi la presenza dell' ossalato di calce nell'orina, s'anche fosse vera per tutti i casi, non chiarirebbe in nulla la genesi del fenomeno: tale ipotesi dunque sarebbe stata superflua. Se invece si ammettesse che i globuli uscissero integri dai vasi renali per la congestione, da tutti e anche da Greenhow ammessa nei reni, allora la diatesi ossalica da lui intravveduta e illuminata dagli esperimenti del van Rossem e dalle considerazioni chimiche del Thudichum avrebbe potuto elevarsi a teoria, se non di tutti, certo di moltisssimi casi d'emoglobinuria parosismale. I nostri infermi offrirono appunto due esempi di emoglobinuria da freddo senza presenza d'ossalato di calce nell' orina: ma ammettendo vera per molti casi la dottrina, che riguardasse il fenomeno come manifestazione della diatesi ossalica, si potrebbe tentare anche per questi casi eccezionali una interpretazione congenere. Infatti, essendo anche in questi casi la reazione dell' orina fortemente acida, si potrebbe supporre che un altro acido facesse quello, che più comunemente opera l' ossalato di calce. Ma l'aver noi messo fuor di dubbio che

l'orina, durante l'accesso, diminuisce molto di quantità, ci fa anche comprendere come la reazione fortemente acida sia con molta probabilità l'effetto dell'essere gli ordinari sali acidi dell'orina disciolti in minor copia di acqua: ora questo accade di vedere sovente e nelle febbri e nei vizi cardiaci e voi sapete che in tali casi, se nell'orina si trova del sangue, i globuli sono benissimo conservati. E a tutto ciò si può aggiungere che anche là dove l'ossalato di calce abbonda e si trova in forma di concrezioni, quando per queste s'ha una rottura di vasi renali, nell'orina si trovano parimenti globuli rossi di forma sferica e di vario volume. In questo proposito sono finalmente importanti alcuni pochi casi, come quello di Dressler, nei quali l'emoglobina era diffusa anche nell'orina a reazione *quasi neutra;* ond'è manifesto che una forte acidità non è neppure condizione necessaria del fenomeno.

Con questa ipotesi sono poi difficilissimi a conciliarsi gli altri due fatti da noi verificati e già ricordati, cioè che talora si vide pure nelle orine emoglobinuriche qualche corpuscolo rosso normale e che, aggiunti questi in quel medesimo liquido, vi si conservavano bene.

Questi due fatti, come già dicemmo, sono spiegabili solo, se si pensa che l'emoglobina non esca dalle pareti gomitolari insieme allo stroma, ma già separata da esso.

Un' assai valida conferma di questa ipotesi trovasi nel colorito subitterico, che molti di questi infermi offrono durante il periodo degli accessi. E in vero, che significa mai quel colorito, se non che una parte dell'emoglobina sia disciolta nel plasma del sangue, penetri colla linfa negl' interstizi dei

tessuti e ivi subisca quei cangiamenti, che la rendono identica o almeno simile alla bilirubina? Voi chiederete al certo: perchè dunque questo pigmento non si riscontrava nell'orina, come avviene allor quando c'è riassorbimento della bile? Debbo rispondervi innanzi tutto che noi lo ricercammo coll'acido nitrico e talora anche col cloroformio; nemmeno una volta potemmo scorgere distinta non solo la reazione di Gmelin, ma neppnre quel colore *rosso bruno di mogano vecchio*, che, secondo Gubler, apparirebbe per l'aggiunta di acido nitrico nelle orine d'itterici da decomposizioni rapide di sangue (1). Poi vi dirò che nei casi d'itterizia ematogena questo mancare dell'ordinaria reazione della bilirubina non è affatto insolito. L'asserire, come oggi fa il Ponfick, che tanto nella epatogena quanto nella ematogena si osservano i medesimi sintomi dovuti alla bilirubina e fra questi anche la dimostrazione chimica della sua presenza nell'orina (2), non è punto conforme ai fatti, se con ciò s'intende dire che dovunque esiste dissoluzione di globuli rossi e trasformazione d'emoglobina in bilirubina, ivi debba pure trovarsi la reazione di Gmelin nell'orina.

Vero che iniettando nelle vene d'un animale acidi biliari (Frerichs, Städeler, Kühne) od acqua (Herrmann) trovasi talvolta non solo emoglobina, ma anche pigmento biliare nell'orina: però

(1) Dreyfus-Brisac, De l'Ictère hémaphéique, Paris, Delahaye, 1878, pag. 40.

(2) Ziemssen's Handbuch ecc. VIII, Bd., I. Hälfte, Leipzig 1878, pag. 27.

questo risultamento non è costante, perchè a Naunyn ed a Steiner non venne mai fatto di confermarlo ed anche per alcune esperienze del van Rossem è chiaro che per iniezione d' acqua e di globuli in dissoluzione nelle vene d'un coniglio la reazione di Gmelin nell' orina non si mostra nè distinta, nè costante. Nondimeno il Tarchanoff, adoperando un metodo analitico più esatto per estrarre la materia colorante della bile, potè ripetere gli esperimenti sopra menzionati e riconfermarne i primitivi risultamenti: ciò però non fa al caso nostro, poichè, come vi diceva poc' anzi, noi usammo il metodo chimico comune (1). A noi per contro importa moltissimo sapere, che in alcuni casi di rapido scomponimento organico la pelle e la congiuntiva degl' infermi si tingono leggermente in giallo senza che nelle orine apparisca, come nelle itterizie epatogene, il pigmento biliare; questo, per esempio, osservasi talora nell' avvelenamento acuto da piombo, in rari casi di pioemia senz' ascessi epatici, nel primo periodo della febbre gialla, in alcuni infermi di scarlattina, di tifo ecc. nella febbre ematurica biliosa dei paesi caldi: un esempio anche più evidente di queste itterizie, che già il Bianchi dichiarò *a causa solutiva sanguinis*, è dato da quel coloramento giallognolo della pelle e delle congiuntive, che talora osservano i Chirurgi quando una vasta effusione sanguigna del tessuto sotto-cutaneo, per favorevoli condizioni d' assorbimento, rientri prontamente entro ai vasi: anche in

---

(1) Neubauer et Vogel, De l' urine, Paris 1877, pag. 110.

alcuni casi indubitabili di questa specie la reazione di Gmelin manca nell' orina (1).

Parmi dunque innegabile il fatto che l' esistenza d' emoglobina disciolta nel plasma del sangue può essere accompagnata tanto dall' emoglobinuria quanto dall' itterizia e che inoltre non sempre le itterizie da questa origine s' accompagnano a presenza distinta della bilirubina nell' orina.

Ma se tali sono pure i fatti, ond' è che talora apparisce solo l' un sintoma o solo l' altro? Questi fenomeni, come vedete, sono così connessi colla storia dei nostri infermi, che io debbo tentare di rendervene ragione fin dove ciò mi sembra possibile.

Innanzi tutto io son di credere che convenga attendere alla diversa rapidità e quantità della distruzione dell' emazie. Dove questa è molto notevole, ma di breve durata, l' itterizia *d' ordinario* fa difetto; così il Prof. Heubner narra d' un emoglobinuria in un bambino scarlattinoso, che non durò che diciott' ore, ma fu sì intensa da chiudere quasi completamente col pigmento depositato tutti i canali escretori delle piramidi e per tal modo si fece causa d' una gravissima scarsezza d' orina nei tre giorni e mezzo, che il bambino sopravvisse: in questo caso nessun indizio di colorito giallognolo apparve (2). Lo stesso noi osservammo negli infermi nostri, se l' accesso non si ripeteva con frequenza: se invece questo si prolungava e si ripe-

(1) De l' ictère hématique traumatique par A. Poncet, Paris, Masson, 1874.

(2) Deutsches Archiv f. Klin. Med., 1879. Ein Fall von Haemoglobinurie bei Scharlach.

teva ogni giorno, allora la tinta subitterica si manifestava. In tali casi dunque abbiamo i due fenomeni congiunti, come pure si vede talvolta nelle rammentate condizioni sperimentali e nelle trasfusioni di sangue eterogeneo. Per converso v' hanno casi d' avvelenamenti da piombo, di tifo, di pioemia ecc., nei quali manca l' emoglobinuria, ma esiste la colorazione giallognola.

Questi fatti fanno vedere che dove il processo di scomposizione globulare è notevole e rapido prevale l' emoglobinuria, dove è minore e più durevole prevale l' itterizia. Se solo una piccola porzione d' emoglobina abbandona lo stroma, questa rimane più lungamente nell' organismo e passa negl' interstizi dei tessuti, ma non trapela facilmente dai gomitoli malpighiani. La prova di questo sta nell' esperienza, la quale dimostra che se la quantità iniettata nelle vene degli animali è molto poca, non segue l' emoglobinuria. Eppure è ben manifesto che la sostanza renale ha un grandissimo potere d' attrazione sull' emoglobina; difatti questa non si vede passare ordinariamente in nessun altro secreto, tranne il renale, e nei cadaveri di chi ebbe emoglobinuria nessun altro organo se ne trova così pienamente compenetrato, come il rene. I fatti pertanto impongono altresì questa conclusione, che cioè piccole quantità della materia colorante dell' emazie, quando siano sciolte nel plasma, subiscono dove che sia una modificazione tale, che l'affinità di quel pigmento per la sostanza renale diminuisce, ma per poco che la quantità di emoglobina disciolta ecceda questo potere modificatore dell' organismo, l' emoglobina circola come tale e trapassa quindi rapidamente nell' orina.

Di che segue che, se molta sostanza colorante dei globuli è disciolta in breve tempo, la maggior parte passa nel secreto renale, mentre quella molto minore, che in sì breve periodo può essere trasformata in quel pigmento, che è simile od uguale alla bilirubina, circola tuttavia in copia così scarsa che non può farsi palese per nessun modo. Se invece la medesima quantità d' emoglobina è disciolta a poco a poco e contemporaneamente trasformata, allora il pigmento così modificato si accumulerà in misura da farsi palese nella pelle e nelle congiuntive, perchè i reni, avendo per esso molto minore affinità che per l' emoglobina, non lo eliminano punto dal corpo o almeno non coll' uguale prontezza.

Ma forse non tutta la ragione di queste differenze sta nella quantità e nella durata della dissoluzione globulare; forse in alcuni processi morbosi insieme con questa s' accrescono ad un tempo quelle condizioni dell' organismo, che sono favorevoli alla trasformazione dell' emoglobina disciolta oppure si attenuano quelle, che agevolano la sua scomparsa dai liquidi circolanti.

V' hanno infatti itterizie, che sembrano veramento ematogene e che pure si mostrano in maniera molto rapida con poco o punto di emoglobinuria: tali, per esempio, quelle, che seguono in alcuni casi d' avvelenamento per fosforo, di morso di serpenti, di pioemia, d' impressioni vive dell' animo ecc., nei quali casi lo stato del fegato non apparisce gran fatto alterato. Ma qui si vuol por mente ad alcuni fatti sperimentali e clinici, che non mi sembrano convenientemente usufruttati per la questione di cui stiamo occupandoci.

Io vi diceva testè che la sostanza renale, la quale pure è quella che ha la maggiore attrazione per l' emoglobina, non è poi la più attiva allorchè l' emoglobina è modificata. Io traggo innanzi tutto questa conclusione da alcune esperienze del Tarchanoff: egli iniettò bilirubina nel sangue e ne vide seguire un grande aumento del colore della bile, ma nessuna apparenza di bilirubina nell' orina. Che mai può indicare questo, se non che la bilirubina era attratta dalle cellule epatiche e non dagli epiteli renali? Quando poi il Tarchanoff iniettava nelle vene corpuscoli in dissoluzione vedeva del pari accrescersi moltissimo la materia colorante della bile. Ed anche questo non può essere che per il passaggio della emoglobina modificata nella secrezione del fegato: ora una tale *predilezione* (condonatemi la parola) della bilirubina per la cellula epatica chiarisce appieno il perchè in casi poco intensi d' itterizia ematogena questo pigmento non si rinvenga altrimenti nell'orina. Gli è che esso va tutto nella bile e punto nel secreto renale.

E qui cade benissimo in acconcio un' osservazione clinica, che il Gubler fece molto prima delle esperienze del Tarchanoff: egli aveva appunto notato che in quella forma d' itterizia da lui detta *emafeica* il più spesso le materie fecali sono *più scure* del normale e prendono una colorazione brunastra *distintissima*, sulla quale gli infermi attirano l' attenzione del medico. Che dunque è mai questo, se non l' equivalente clinico delle esperienze del Tarchanoff?

È pertanto grandemente verisimile, che nei casi d' itterizia ematogena a rapido insorgere esista un

cangiamento non molto profondo delle cellule epatiche, che indebolisce l'attrazione loro per il pigmento sanguigno già divenuto o in via di diventare bilirubina: così questa può in breve accumularsi nell'organismo, perchè le vien meno la sua più sollecita via d'uscita. Se tutto ciò non risponde ancora del tutto alla obiezione, che si poteva farmi per avere io asserito che l'itterizia dei nostri infermi dimostra la dissoluzione dei globuli rossi avvenire già entro le vie circolatorie, ne scema nondimeno grandemente il valore. Infatti è chiaro che dove c'è itterizia da stasi biliare la bilirubina circolante non può più ripassare nella bile, perchè le cellule epatiche funzionano poco e per soprassello son sempre cariche di pigmento biliare: la bilirubina deve dunque trapassare piuttosto nell'orina. Nell'itterizia ematogena invece, dove le cellule epatiche possono conservare ancora integro il loro potere d'attrarre la bilirubina, non è più necessario che questa trapassi nel secreto renale, ma va anzi tutta in quello del fegato: laonde l'asserzione di Ponfick, che in ambi i casi si riscontra ugualmente la bilirubina nell'orina, s'anche non fosse smentita dalla clinica, dovrebbe già reputarsi eccessiva per la sola, purchè esatta e completa considerazione dei fatti scoperti dalla patologia sperimentale.

Però un'obiezione potrebbe farsi tuttora al mio giudizio. Che la preferenza della bilirubina per la cellula epatica renda comprensibile il mancar di essa nell'orina d'alcuni itterici, bene sta; ma come è poi che in certe itterizie, mentre questo pigmento tinge già la sclerotica e la pelle, non appare per anco nell'orina? Sarebbero per avventura anche questi tessuti preferiti dalla bilirubina a quello dei

reni? Fisiologicamente questo è certo, che tra gli organi secernenti i reni vengono subito dopo il fegato, poichè nè dalle glandole salivari, nè dalle lacrimali, nè dalle mucipare è consentito alla bilirubina il passaggio nel loro secreto. Ma fra i reni, le sclerotiche e la pelle la questione è forse ancora da lasciarsi indecisa: vero è che nelle itterizie da riassorbimento si trova talvolta qualche traccia di pigmento biliare nell' orina quando non è per anco apparso il coloramento giallognolo della cute e delle sclerotiche, ma a me come ad altri è occorso anche di vedere l' opposto, cioè che in casi in apparenza affatto simili la reazione di Gmelin nell' orina può apparire dopo la colorazione dei tegumenti. E trovo di questa ultima relazione anche la conferma sperimentale: Feltz e Ritter, iniettando quattro grammi di bilirubina in soluzione alcalina, videro bensì ingiallire la congiuntiva, ma nessuna traccia di pigmento biliare nell' orina. Di che seguirebbe che dapprima il fegato, poi la sclerotica e il tessuto cutaneo, finalmente i reni avrebbero il maggior potere d' attrazione per la bilirubina.

Senza la conoscenza di questi diversi gradi di affinità non s' intenderebbero le differenze sintomatiche delle itterizie. Così invece può intendersi ancora come in talune di quelle malattie infettive già ricordate non solo le cellule epatiche, ma eziandio le renali possono subire cangiamenti che infievoliscano la loro affinità pel pigmento biliare anormalmente preformato nel sangue, come pure è probabile in alto grado che certe febbri vi diminuiscano quella per l' urea: e alla guisa stessa che in questo caso s' ha durante il processo febbrile un grande accumulo d' urea nel sangue e nella linfa, senza

che i reni ne eliminino in molta copia, così in altre circostanze il coloramento del sangue per pigmento biliare può giungere a tale da tingere sclerotiche e tegumenti senza che le cellule epiteliali del rene ne restino in misura avvertibile infiltrate. E a questo proposito debbo di più rammentarvi che le itterizie ematogene senza bilirubina nell' orina sono d' ordinario di grado leggero e che nei nostri infermi appunto non era altrimenti.

Tale digressione, che ho fede non vi sarà inutile anche per altri casi, era ben necessaria al subietto, poichè senz' essa non avrei potuto farvi comprendere con precisione la giustezza di quanto ora vengo a concludere: se nell' itterizia dell' emoglobinuria parosismale la frequente mancanza della reazione di Gmelin nell' orina rende già probabile la sua origine ematica; se l' assenza d' ogni indizio, che possa far credere a stasi biliare, accresce questa probabilità; se dagli sperimenti è reso del tutto indubitabile che il circolare di globuli in dissoluzione per le vie sanguigne d' un animale è cagione tanto di emoglobinuria quanto d' itterizia; se questi due fenomeni mostrano di tenere una certa proporzione tra loro, come avvenne sempre negli infermi nostri, chi di voi potrà più dubitare che veramente anche questa emoglobinuria morbosa è l' effetto d' uno scomponimento rapido di globuli rossi dentro alle vie circolatorie? Tale conclusione era già stata comprovata da me coi due fatti che v' indicai in una delle passate lezionì, ma vi promisi che n' avrei addotti degli altri per avvalorarla, perchè son convinto che progressi solidi non si faranno in clinica finchè non saremo abituati a non credere che quello, che rifulge per numero e per bontà di dimostrazioni. Nella

patologia sperimentale basta talora anche un solo argomento, poichè l' attinenza di causalità può spesso sottoporsi al cimento diretto; ma in clinica dobbiamo valerci il più sovente d' una *prova indiziaria* e quindi non c' è industria che sia soverchia, non lavoro che sia eccessivo per renderla concludente davvero.

Non solo dunque possiamo ritenere inaccettabile l' ipotesi della diatesi ossalica proposta dal Greenhow e qualunque altra, la quale spiegasse l' emoglobinuria per un principio insolito dell' orina valevole a discioglìervi i globuli rossi contenuti nel transudato glomerulare, come, non è molto, affermava anche Wickham Legg (1) e sospettava il van Rossem: ma abbiamo così anche accertata una fase del processo patogenetico, che è quanto dire il *dissolversi dei globuli dentro l' albero circolatorio,* cosa affermata non solo dal Greenhow, ma già prima dall' Harley e dal Dickinson ai quali giustamente rimprovera il van Rossem « di non recare le prove della loro asserzione » (2) da lui perciò non accolta.

L' ultimo e il più reciso sostenitore di questo modo di considerare il fatto è il Prof. Lichtheim, ma io non posso consentire con lui sulla validità degli argomenti, coi quali egli pretende dimostrare la verità della indicata opinione. Ed in vero, la genesi intravascolare della dissoluzione dei globuli pare a lui « indubitabile per i fenomeni clinici, che sogliono accompagnare l' emoglobinuria e che sono da

(1) St. Bartholomew's Hospital Reports. London 1874, pag. 82.

(2) Loco citato, pag. 63.

riguardarsi come l' effetto della emoglobina disciolta circolante col sangue. Noi ritroviamo i medesimi sintomi nelle trasfusioni di sangue d' agnello all' uomo e nelle pubblicazioni intorno a quest' operazione essi furono descritti come una conseguenza quasi costante d' ogni trasfusione di sangue d' agnello alquanto considerevole. Subito dopo l' iniezione gl' infermi provano quasi per regola un brivido violento, che conduce ad un rapido ascendere della temperatura. L'aumento della temperatura persiste più o meno a seconda della quantità di sangue iniettato e la defervescenza entra il più spesso con abbondante secrezione di sudore. Se a ciò aggiungiamo l' emoglobinuria, che segue a questi sintomi, noi abbiamo la copia completa di un accesso tipico della nostra malattia » (1). Eppure, o Signori, per esatto che sembri questo parallelo tra lo sperimento e la clinica, esso non è vero.

La prova di questa mia asserzione è nell' analisi da noi fatta delle diverse fasi dell' accesso. Il freddo non è l' effetto dell' emoglobina disciolta e circolante col sangue, ma della bassa temperatura ambiente, ll freddo già esiste e nell' orina già molto concentrata si trovano bensì gli albuminati del sangue, ma non ancora l' emoglobina: il freddo, che coglie questi malati, è d' ordinario molto più intenso di quello che segue, per esempio, alla trasfusione di sangue d' agnello: finalmente, se l' azione perfrigerante è limitata, tutto l' accesso si riduce a una modica sensazione di freddo alle mani ed ai piedi, a un certo pallore del viso, a qualche sbadiglio e al bisogno di

(1) Loco citato, pag. 16.

stiramento nelle membra e all' escrezione d' un orina scarsa, carica d' urati e appena albuminosa. Ciò dimostra che tutti i fenomeni, sieno pure rudimentali, dell' accesso possono stare senza l' emoglobinuria, ed anche allora, che questa c' è, pure quelli non le sono proporzionati, anzi l' antecedono : dunque quelli non possono essere l' effetto di questa, ma invece o è questa l' effetto o tutti due sono dipendenti da qualche altra azione a noi ignota. Una singolare fortuna ci mette poi al caso d' asserire che alcuni fenomeni dell' accesso posson persino precedere di anni l' emoglobinuria. Il nostro Giovannini fu in questa Clinica durante l' inverno 1870 ed ecco l' esatta descrizione dei fenomeni cutanei, che presentava allora già da tre anni. « Visto l' ammalato a letto, tutt' e due le mani, appena fuori dalle coperte, erano egualmente calde ed egualmente bianco-rosee; tuttavia in qualche punto si notava una tinta più rosea. La temperatura, presa fra l' indice e il pollice, dopo 15 minuti segnava 35°,8, mentre nel tempo stesso sopra altro termometro collocato nell' ascella si leggeva 36°,8. Le orecchie e il naso si vedevano un poco lividastre.

Fatto alzare l' ammalato, ed ordinatogli di tenere le mani allo scoperto, già dopo pochi minuti cominciano ad arrossare, specialmente verso le punte delle dita, dove egli avverte pure sensazione di freddo: dopo 25 minuti il rossore si è fatto più intenso, le estremità delle dita sono livide, alquanto turgide, la temperatura si è abbassata, tanto che a toccarle sembravano cadaveriche (freddo marmoreo). Fattolo passeggiare pei corridoi dell' Ospedale e pel prato, dopo altri 25 minuti le mani sono tumefatte, e tanto livide che parea l' infermo le avesse tuffate nell' in-

daco. Ripresa la temperatura, riponendo il termometro fra pollice e indice, segna appena 20°,6, fra le palme 23°,4; nello stesso momento all'ascella 36°,8. È inutile avvertire, che in queste operazioni si sono osservate ogni volta avvertenze, perchè l' esperimento non dovesse praticarsi in condizioni differenti. Anche le dita dei piedi, quantunqne in minor grado, si sono fatte rosse, dolenti e fredde, e la temperatura presa fra il primo ed il secondo dito (lato destro) segna 20°,2.

Fatto finalmente riporre l'ammalato in letto, dopo un' ora circa, mani e piedi erano tornati nelle condizioni di prima; sole le orecchie e la punta del naso rimanevano un po' lividastre » (1).

Questi fatti, che anche sette anni dopo noi avemmo opportunità di confermare moltissime volte, erano già allora così intensi da indurre il mio antecessore, il sig. Prof. Concato, a considerare opportuno di accennar le ragioni della diagnosi differenziale con un vizio cardiaco. Ebbene, o Signori: questi stessi fenomeni, che più tardi segnavano nel Giovannini l' inizio dell' accesso d' emoglobinuria, allora non dovevano essere accompagnati da alcun disturbo molto apparente nella secrezione orinaria, poichè altrimenti non se ne poteva tacere in quella accurata storia: solo dopo, che il Giovannini fu uscito dall'ospedale, dovè rientrarvi per un' *albuminuria transitoria*. È dunque affatto impossibile d' accettare l'opinione del Lichtheim, che crede la sensazione di freddo effetto dell'emoglobina disciolta e circolante.

---

(1) Anche queste notizie sono tolte dal citato articolo del Prof. A. Riva (*Rivista Clinica* di Bologna, 1871).

Non è però da rifiutare del pari questo fatto, come origine dell' elevazione della temperatura, poichè questa segue veramente all' emoglobinuria, sembra proporzionata in qualche maniera alla sua intensità ed è reso indubitabile dallo sperimento, che la dissoluzione dei globuli rossi circolanti può essere ed è sovente accompagnata da febbre. Però questa non è punto necessaria neppure nell' accesso dell' emoglobinuria parosismale e non è possibile decidere per ora, se l' emoglobina circolante sia sempre la cagione unica dell' elevarsi della temperatura.

Gravi difficoltà d' interpretazione non esistono più, come vedete, dal momento della dissoluzione dei globuli in poi; questa infatti abbiamo detto rendere piena ragione e dell' emoglobinuria e della tinta giallastra di alcuni tessuti, della elevazione di temperatura e dell' anemia sempre crescente degli infermi; ma le difficoltà si mostrano invece come insuperabili, se domandiamo: *perchè questi globuli si dissolvono?* Il Prof. Lichtheim lo dice aperto « Qui noi siamo giunti in quel punto, in cui dobbiamo confessare che le nostre conoscenze non bastano alla comprensione del processo e in cui bisogna consolarsi colla speranza che indagini future spieghino anche quest' enigma » (1).

Nondimeno un tentativo d' interpretazione fu fatto poco dopo da R. Ilgner: parlando egli dell' origine della febbre e della dissoluzione dei globuli rossi scrive « parergli sommamente verisimile che questa forma morbosa sia suscitata da un' infezione localizzata solo nel sangue, per penetrazione di un virus

(1) Loco citato, pag. 18.

nell'organismo. Questa ipotesi spiega per lui anche tutti i fenomeni nel modo più completo » (1). Sarebbe senza dubbio soverchia quella critica, che nello stato odierno della scienza esigesse la dimostrazione microscopica o chimica di questo virus, ma sarebbe anche, a parer mio, ammetterlo troppo alla leggera, se ci contentassimo dell'esistenza della febbre e dell'emoglobinuria in altre malattie infettive, come prova che anche la nostra forma morbosa è prodotta da un agente infettivo. Già sapete che qui la febbre non solo è atipica, ma ancora molto incostante e, d'altra parte, nelle malattie infettive anche gravi, l'emoglobinuria non solo è incostante, ma rarissima. Come dunque trovare in così lontana analogia una prova soddisfacente? Inoltre, se l'agente vien dal di fuori, com'è che questa emoglobinuria non è nè contagiosa, nè epidemica? Com'è che questo agente è sempre e dovunque pronto ad entrare nell'organismo, appena l'infermo s'esponga al freddo? Se per converso esso è nell'organismo stesso, qual'è l'organo o il neoplasma che lo genera? Dove si ricovera esso nei lunghi periodi, in cui l'infermo riacquista intera salute? E com'è che alla prima impressione di freddo questo virus rinasce con tanta rapidità e tanta abbondanza per vivere appena due o tre ore e ricadere da capo in letargo per mesi e mesi? Proprietà simili a queste io non valgo a riconoscere in nessuno degli altri virus e perciò l'ipotesi dell'Ilgner parmi affatto insussistente.

Io credo, Signori, che anche noi non approdere-

---

(1) Ein Beitrag zur Lehre von der period. Haemoglobinurie. Jena 1878, pag. 23.

mo a nulla, se non prendiamo convenevolmente le mosse: messo il piede in fallo al primo passo, è poi impossibile di giungere alla meta. Ed ecco perchè io vi ho trattenuti alquanto a persuadervi, che la sensazione di freddo durante il parosismo non è conseguenza della dissoluzione dei globuli. Il non aver ben fermato la successione dei fenomeni ha condotto all' errore di prendere, come punto di partenza di tutto l' accesso, la dissoluzione globulare, che invece è un fatto susseguente. Le nostre osservazioni ci pongono in grado di affermare ricisamente, che il *primo fenomeno avvertibile per l'infermo è una impressione dei nervi cutanei*, massime dei termici, *e per il medico un cangiamento nella distribuzione del sangue alla superficie del corpo.* Possiamo anche affermare in modo il più sicuro che *questi due fenomeni sono l' effetto d' un' azione refrigerante* dell'ambiente temperatura. E finalmente diciamo con uguale certezza che *ai fenomeni primordiali s' associa ben presto una stasi renale e poco appresso una dissoluzione intravascolare dei globuli rossi.* Voi vedete dunque che abbiamo potuto alla fine mettere insieme parecchi materiali e buoni per il nostro edificio; ma come congiungere l' azione perfrigerante coi cangiamenti cutanei? Quale legame corre tra questi e la stasi renale? E quale poi tra gli antecedenti fenomeni e la dissoluzione globulare? Dovevamo anche qui riprendere la via sacra dell' osservazione per scoprire qualche altro fatto intermedio ai già detti, affinchè, diminuita la distanza che li separa, fosse men difficile ricongiungerli con un' ipotesi scientifica.

Innanzi tutto volemmo sapere, se la stasi era limitata ai reni o diffusa: se diffusa, dove e quanto. E già a bella prima parecchi indizi attestavano che

fosse più tosto diffusa: tale il colorito cianotico, che prendevano le mani, i piedi e le orecchie del Giovannini, tale forse anche il leggero edema, che in tutti e due i nostri infermi appariva e intorno ai malleoli e nelle palpebre inferiori allorchè per qualche giorno si ripeteva l' accesso. Ma, dacchè la fisiologia moderna ha disvelato tante cagioni di cangiamenti locali di circolo, poteva pur pensarsi che la stasi si restringesse alla pelle e al tessuto sottocutaneo. Nondimeno avevamo osservato, durante l' accesso, due fenomeni, che facevano sospettare che il disordine fosse più diffuso: *il polso si faceva molto più vuoto* e dava 25 o 30 battute di più per minuto. È vero che gli infermi allora erano in piedi, ma certo quella vuotezza e quell' aumento di frequenza così notevole non parevano abbastanza spiegati per questo. Oltre a ciò *sopravveniva un poco d' affanno*, che poteva indicare l' insufficiente rinnovazione del sangue arterioso, che irriga il midollo allungato e quindi l' eccitamento del centro respiratorio. Ma neppure a questo ci stemmo paghi: bisognava cercare una prova più certa. Rivolgemmo pertanto le nostre indagini anche al cuore, alla milza ed al fegato.

Il Traube dimostrò negli animali che almeno il cuor destro, a cagione di gravi ostacoli al suo vuotamento (avvelenamento per acido carbonico) può dilatarsi molto sollecitamente, e del fegato è noto a tutti i Clinici quanto di leggeri s' inturgidisca allorchè il corso del sangue patisca indugi. La milza mi parve meno acconcia all' uopo e per non poche ragioni: innanzi tutto è d' ordinario meno agevole d' assicurarsi dei suoi non grandi aumenti di volume, poi è molto meno disposta del fegato a

inturgidire per stasi, che abbia origine da condizioni generali, finalmente, s'anche l'avessimo dimostrata ingrandita durante o dopo l'accesso, non avremmo potuto eliminare il dubbio, che l'effetto fosse piuttosto da infezione che da indugio circolatorio. Infatti abbiamo che nel caso osservato dal Prof. Lebert la milza dopo ciascun accesso d'emoglobinuria si trovava molto accresciuta di volume: pare che non vi fosse infezione da malaria od altra, ma tuttavolta il valore di quell'osservazione, per le ragioni già dette, non mi sembra molto grande.

Per l'esame del cuore noi prendemmo di mira massimamente i limiti dell'orecchietta destra e l'apice cardiaco: ma nè questo ci sembrò spostarsi per il ripetersi degli accessi, nè il limite auricolare fu mai potuto dimostrare un po' più verso destra. Molta luce ci venne invece dal fegato. Voi ricordate senza meno che nel Bertozzi un senso d'ambascia e di pienezza nella regione superiore del ventre accompagnava l'accesso: la percussione del fegato fatta, mentre questo ancora durava e qualche giorno dopo, ci rendeva certi che negli intervalli l'organo diminuiva. Ora poi, che il Bertozzi è libero dall'emoglobinuria già da tre anni, i limiti dell'area epatica sono ancora più ristretti. Nel Giovannini questo fatto non era così appariscente e perciò ci fu forza ricorrere a qualche industria più sottile. Limitammo colla precisione maggiore, che per noi si potesse, l'area epatica, e questo riusciva benissimo, massime in due punti, cioè sull'arco costale a sinistra (colla percussione) e a destra (colla palpazione) in quel prolungamento a guisa di pera, che l'autopsia dimostrò esser dovuto al retrarsi del tessuto epatico circostante. Segnati questi confini col nitrato d'ar-

gento, ci persuademmo completamente che il fegato durante l' accesso inturgidiva: l' area della sua ottusità, dopo alcuni giorni di riposo a letto, diminuiva di un centimetro o di uno e mezzo in corrispondenza del prolungamento di destra, sul margine sinistro era poi distintissima una diminuzione di tre centimetri. Ripetemmo più volte lo sperimento e sempre con uguale certezza ne riconfermammo la conclusione. Da quel momento non fu più dubbio per noi che la stasi fosse generale, perchè sarebbe stato troppo illogico il pensare che un cangiamento così rapido del volume del fegato fosse insorto altrimenti che per un cangiamento del suo contenuto liquido circolante. E poichè in alcune regioni esterne del corpo e nei reni esisteva indubitabilmente una stasi e questa era probabile anche per altre parti del corpo, perchè pensare che non fosse altrettanto pel fegato?

Ma com' è che il sangne ristagnava nelle vene e indugiava a ritornare nelle arterie? Al vedere che l' accesso aveva costantemente origine da una perfrigerazione della cute ed era iniziato da sensazioni e da scoloramento di essa, era per noi impossibile di non fissare il nostro pensiero su questi fatti primigenii dell' accesso. E poichè, come vi dimostrai nella prima lezione, le nostre prime ipotesi d'ischemia cntanea e d' iperemia collaterale dei reni si dovettero abbandonare, ora ci sarà pur forza d'imaginarne qualche altra.

Stabiliamo dunque innanzi tutto i fatti nella loro successione: dapprima un' azione perfrigerante sulla superficie cutanea, dopo uno scoloramento di questa ed una sensazione di freddo, finalmente un rallentarsi generale della corrente sanguigna.

Non è difficile intendere come all' abbassarsi della temperatura ambiente seguano i fenomeni cutanei, poichè questi s' avverano anche nello stato fisiologico: la differenza è solo nel grado, chè dove in condizioni ordinarie si richiederebbe una perfrigerazione forte, qui basta invece una leggerissima. Ma quale dei due fatti osservati nella superficie cutanea è primo? Forse l' iperestesia dei nervi termici provoca per azione reflessa la contrazione delle arteriole cutanee e con questa l' impallidire della pelle, ovvero l' ipercinesi delle fibre muscolari vasali suscita l' anemia cutanea e questa, diminuendo il calorico importato alle diramazioni dei nervi termici, è causa della sensazione di freddo? Una sicura risposta a tale quesito non mi sembra permessa, giacchè il primo fatto avvertibile era veramente l'impallidire della pelle, ma chi potrebbe negare che anche questo non fosse effetto dell' impressione perfrigerante non ancora avvertita dal paziente, ma già trasmessa centripetalmente e poi reflessa? D'altra parte è da por mente a questo: il pallore si faceva manifesto subito anche nel viso; ora se dovesse pensarsi che il freddo agisse direttamente sulla parete vasale, come avviene senza dubbio quando la sua azione è forte, mal si comprenderebbe come esso non dovesse portare i suoi effetti anche quando l' infermo rimaneva nel letto; che è quanto dire colla superficie cutanea del viso esposta direttamente alla medesima perfrigerante influenza dell' ambiente. Questo fatto s' intende invece molto meglio, ove si pensi che la temperatura bassa, agendo come stimolo sopra altre parti del corpo abituate ad un calore più elevato, sia da quelle reflessa quale impulso alle fibre restrittive dei vasi cutanei

non solo sul posto, onde parte l' azione centripeta, ma anche in parti lontane.

Io non intendo però di dare un grande valore a questa considerazione, poichè v' ho già detto come i due fenomeni cutanei sieno talmente uniti, che è troppo malagevole determinare con precisione le attinenze loro reciproche. Per buona ventura l'incertezza, che troviamo così al primo passo, non ci vieta di progredire nella nostra investigazione fisiopatologica, giacchè per me è certo che l'anemia della cute non può portare il rallentamento circolatorio. In qual modo infatti porterebbe essa un tanto effetto? La quantità del sangue, cui la costrizione vasale impedisse di pervenire alla periferia, parrebbe piuttosto dovere accrescere la pressione nelle arterie centrali, ma abbassarla non mai. Aggiungete a ciò, che l' anemia non era dimostrabile per alcune provincie della superficie cutanea: ma di questo vi parlerò fra poco, poichè ora mi preme di non interrompere il filo del mio ragionamento. Vi prego anzi di seguirlo con tutta l' attenzione, di che siete capaci, poichè la questione è, ve lo confesso, soverchiamente intricata.

Io dico dunque: poichè i cangiamenti circolatori della pelle non possono esser cagione del rallentarsi del circolo, *la causa* di questo *dev'essere nella impressione dei nervi cutanei* operata dall' abbassarsi della temperatura ambiente. A questa conclusione non si potrebbero opporre, a mio vedere, se non due ipotesi. La prima, che il rallentamento circolatorio non dipendesse dall' azione perfrigerante: ebbene, a questa obiezione risposi già quando nella lezione passata vi narrai gli sperimenti, che attestano indubitabilmente il valore patogenetico

del freddo. La seconda, che ci potesse essere, oltre i vasi e i nervi della cute, un terzo legame tra l'agire della temperatura ambiente e il cangiamento della velocità del circolo. Ma quanto a me debbo dirvi che non saprei, non che ammetterlo, neppure imaginarlo.

Dunque, senza tema d'errare, possiamo trasformare il nostro problema in quest'altro: *per qual meccanismo la perfrigerazione cutanea porta il rallentamento del circolo?*

Innanzi tutto è da fermare che *l'azione del freddo sui nervi della pelle equivale ad uno stimolo*, il quale, al pari degli agenti chimici, meccanici ed elettrici, provoca nel sistema nervoso fenomeni o d'eccitamento o di paralisi, secondo che la forza dello stimolo sia moderata od eccessiva (1). Mi è necessario di rammentarvi in questo proposito le esperienze di Oswaldo Naumann (2). Egli vide (e dopo di lui altri) che l'eccitazione dei nervi cutanei poteva avere sulla velocità del circolo effetti opposti: se lo stimolo è leggero, il circolo si accelera; se è forte, si rallenta. Noi potremmo dunque senz'altro stabilire, che nei nostri infermi si verificava appunto questo secondo caso.

Se non che altri potrebbe muoverci obiezione contrastandoci il diritto di applicare questo dato sperimentale alla patologia umana, causa l'incertezza, in cui taluno è tuttora intorno alla identità degli effetti degli stimoli cutanei nell'uomo e negli animali.

---

(1) W. Winternitz, Hydrotherapie, Wien 1877-79. Lezione 2.ª e 7.ª.

(2) Prager Vierteljahrschrift, Bd. 77 und 93. Pflüger's Archiv, 1872.

Il Naumann e il Röhrig (1) sperimentarono infatti nelle rane e quindi il Joffroy, or non è molto, non dubitava di affermare che « la dilatazione generale dei vasi dell' organismo per una intensissima eccitazione cutanea pare che non si avveri negli animali superiori. *I soli fenomeni costanti in tali condizioni sono l' aumento della pressione sanguigna, lo stringimento delle arterie e l'acceleramento del circolo* » (2). Ma il Naumann cercò e trovò la conferma del fatto osservato nella rana anche nell' uomo: certo egli non poteva mettere i vasi sanguigni sotto il microscopio, come fece per la membrana interdigitale della rana, ma applicò uno speciale misuratore del polso sopra l' arteria tibiale posteriore dell' uomo, cioè un tubo da termometro pieno d' un liquido colorato al quale faceva trasmettere l' impulso dell' arteria: or egli vide che il liquido s' elevava, anche nell' uomo, più in alto, se lo stimolo era leggero; scendeva invece, se lo stimolo era forte. Del resto voi sapete, o Signori, che, verificata una proprietà così fondamentale nel sistema nervoso d' animali inferiori, è permessa, fino a prova contraria, l' induzione che quella si riscontri eziandio nei superiori; e giacchè a noi venne fatto di por fuori dubbio, che nei nostri infermi un' eccitazione cutanea era seguita da un rallentamento del circolo, non possiamo esitare a ritenere che questo fatto è perfettamente analogo a quelli osservati la prima volta dal Naumann nelle rane.

---

(1) Physiologie der Haut, Berlin, 1876.

(2) De l' influence des excitations cutanées sur la circulation. Paris, Delahaye, 1878, pag. 30

Ho detto *perfettamente analogo*, non identico. E la ragione è chiara: lo stimolo, che agiva sui nervi cutanei dei nostri pazienti, non può in verità dirsi *forte*, imperocchè allora dovremmo osservare il rallentamento circolatorio frequentissimamente: di fatto, non solo il freddo, ma le neuralgie, le affezioni dolorose della pelle, le operazioni chirurgiche ecc. dovrebbero ad ogni piè sospinto dare origine a rallentamenti del circolo molto gravi. Ora, che talvolta questi avvengano in realtà può pur essere con qualche verosimiglianza sospettato per alcune *sincopi*, cui provocano violenti dolori, e per quegli stati di *stupore*, che seguono qualche volta ai grandi traumatismi: può anche pensarsi che in altre condizioni rallentamenti di minor grado avvengano, ma, per essere di minor grado, non sono giustamente riconosciuti od interpretati. Però ad ogni modo è certo che le deboli impressioni, cui erano esposti gl' infermi nostri, non sono valevoli nell'uomo sano degli effetti, che noi verificammo in essi. Ecco dunque in che consiste precisamente un tratto particolarissimo nella condizione patologica della forma, che stiamo scrutando. Non possiamo certo asserire, che questi organismi non obbediscano più per nessun modo alla legge scoperta dal Naumann: si può anzi sospettare che anche in quelli il primo effetto d' un lieve stimolo cutaneo sieno l' elevazione della pressione arteriosa e l' accelerarsi del corso del sangue. Ciò che nondimeno è fuori dubbio si è che un tale cangiamento del circolo, seppure avviene realmente, dura pochissimo e, quel che più monta, è tosto seguito dalle modificazioni idrauliche opposte, che persistono più a lungo e s' elevano ad una misura molto considerevole.

Cangiamenti circolatori *uguali* non si sa avvenire in nessuna altra forma di malattia. A mala pena ne trovereste dei *simili* in tutta la patologia : tali forse quelli, che Maurizio Reynaud descrisse col nome d' *asfissia locale :* anche qui, senza cagione sufficiente, la pelle si fa pallida e priva di splendore, rossa, violacea o bruna : il derma si corruga, la temperatura della parte diventa bassissima, la sensibilità è d' ordinario molto diminuita. Un' ulteriore analogia fra questi sintomi di stasi sanguigna e quelli da noi osservati nel Giovannini si trova ancora nell'esser essi massimamente sviluppati nelle estremità, nel padiglione dell' orecchio e nel naso. Ma in questa forma morbosa mancano spessissimo o sempre i disordini circolatori degli organi interni ; pare quindi che la stasi sanguigna non sia che parziale e questa è tal differenza, che, almeno per ora, basta a tenere distinti i fenomeni da noi osservati da quelli dell' *asfissia locale.*

Voi vedete da ciò, che la nostra investigazione patogenetica ci ha condotto a riconoscere un fatto, che non è punto comune. Seguitemi ancora, chè, alla luce della Fisiologia, tenteremo di fare un altro passo all' innanzi.

Abbiamo provato che non l' azione del freddo sui vasi periferici, sì bene quella sui nervi cutanei è la causa del rallentato circolare del sangue : dunque l' effetto è prodotto mediante il sistema nervoso. Or bene, *questo sistema può sul movimento del sangue in due maniere* 1.° o per la sua azione sulla forza e sulla frequenza dei moti del cuore o 2.° per i cangiamenti operati sul diametro dei vasi. Nei malati nostri, quale di questi due congegni agiva anormalmente? o forse cooperavano entrambi al rallentamento del circolo?

Non temiate, Signori, ch' io voglia entrare adesso in tutto quel ginepraio di fibre moderatrici e acceleratrici, pressorie e depressorie, costrittive e dilatatrici, su cui trovansi tuttavia tanto discordi i moderni Fisiologi : noi non profitteremo che di pochi fatti, ma bene assodati e perciò non contraddetti. Nondimeno, anche così facendo, il nostro quesito resterà pur sempre non poco intricato, poichè il fatto, per essere appunto cotanto insolito, suscita una questione, che in clinica si può quasi dir nuova del tutto. Noti a bastanza, è vero, sono i sintomi delle stasi limitate a qualche parte del corpo ed anche di quelle generali e dipendenti da alterazioni del cuore, dei grandi vasi o dell' organo respiratorio; ma se chiedeste invece alla Patologia gl' indizi, a cui riconoscere un generale rallentamento del corso del sangue non dipendente da tali grossolane alterazioni, e in ispecie poi desideraste conoscere quelli, con cui discernere se d' origine vasale o cardiaca, non trovereste gran fatto appagato questo vostro desiderio così ragionevole.

Ho voluto prevenirvi di tutto ciò, affinchè non vi aspettiate ora da me una di quelle affermazioni assolute, ricise, uno di quegli aforismi che tanto seducono le menti giovanili e tanto favore sogliono procacciare a chi li diffonde, ma che pure molto spesso offendono alquanto la verità. Io vi metto innanzi agli occhi tutte le ragioni dell' incertezza, perchè, stimolato così dal dubbio, il vostro spirito s' armi della critica purificatrice del vero.

Se io non m' inganno, dopo così lunghi e diligenti studi sperimentali, non è forse ancor noto un meccanismo d' azione reflessa, per cui il cuore perda della sua forza contrattile. Badate bene: parlo

della *forza*, non del suo *lavoro*. Questo potrebbe benissimo accrescersi o diminuire, se, pari restando la forza di ciascuna sistole, il loro numero diventasse maggiore o minore. Ond' è che, quantunque molteplici e ben note sieno le cagioni, che fanno variare la *frequenza* delle pulsazioni del cuore, dalla *sola frequenza* non si può per nessuna guisa concludere alla quantità del lavoro cardiaco, perchè la forza di ciascuna pulsazione non rappresenta sempre lo stesso valore.

Voi comprendete subito, perchè io vi dica ciò: è infatti evidente che, avendo noi verificato nei nostri infermi un aumento considerevole delle sistoli cardiache durante l' accesso, un rallentamento di circolo *direttamente* dipendente dal cuore non si potrebbe concepire altro che supponendo, che la *forza* d' ogni contrazione ventricolare fosse venuta meno.

Che cosa dunque avrebbe potuto nei nostri malati indebolire primitivamente l' energia della contrazione? Secondo gli sperimenti del Ludwig e del Coats, l' eccitazione del vago non solo dirada, ma *indebolisce* queste contrazioni; e se, nonostante tali esperimenti, noi troviamo scritto spesso nei libri di Patologia e di Fisiologia, che le contrazioni cardiache, rallentandosi, si fanno anche più energiche, dobbiamo pensare ad una diversa interpretazione del fatto: altre azioni, cioè, debbono in tal caso farsi operative dell' effetto opposto. Volendo pertanto imaginare che lo stimolo del freddo sui nervi cutanei si riflettesse pei vaghi nel cuore e vi portasse *direttamente* una diminuzione d' energia noi avremmo dovuto vedere non già la maggiore frequenza, ma anzi il diradarsi delle pulsazioni car-

diache: è mestieri dunque abbandonare una simile ipotesi.

Se poi ben si pon mente a quanto si sa intorno alle proprietà del cuore, è difficile imaginare un congegno nervoso, per cui la perfrigerazione dovesse portare *direttamente* un infievolirsi delle sistoli ventricolari: è noto infatti che il muscolo cardiaco, a differenza dei volontari, si contrae colla medesima energia tanto se stimolato da forti eccitamenti, quanto se da deboli. Ciò che influisce sulla sua eccitabilità sono invece lo stato precedente d'azione o di riposo, il grado della sua temperatura, una conveniente irrigazione del sangue, la normale composizione di questo: cose tutte, che evidentemente non potevano avere agito da cause negli infermi nostri. Però il regolatore massimo della forza di contrazione del cuore sta nel grado di tensione del sangue contenuto nelle sue cavità, ond'è appunto che il cuore ha quella maravigliosa facoltà di *proporzionare il suo lavoro al bisogno;* dove grande è la quantità del sangue da spingere nelle arterie o grandi le resistenze da queste opposte, energiche le sistoli; e dove per converso poco il lavoro richiesto, poca altresì la forza sviluppata. Sarebbe mai per avventura venuta meno nel cuore dei nostri infermi questa, che chiamerei intelligente economia delle sue forze?

Prima di rispondere a tal dimanda debbo dirvi quali fatti furono osservati intorno all' azione del cuore, allorchè uno stimolo qualunque agiva sui nervi cutanei. Il Röhrig, che fece molte sperienze sull'argomento, ecco che cosa ne dice: *per deboli stimoli le contrazioni cardiache si fanno più frequenti, ma meno valide; per forti, meno frequenti,*

ma più valide. Voi sarete forse tentati ad applicare questo resultamento ai casi nostri e direte: colle contrazioni più frequenti, ma anche men valide la tensione arteriosa diminuisce e quindi il circolo si rallenta. Ma no, Signori, chè anzi il Röhrig notò l' inverso: colla maggiore frequenza cardiaca coincideva appunto la maggiore velocità circolatoria. E perchè? Perchè coi deboli stimoli le arterie si restringevano e con ciò aumentavano le resistenze da vincersi dal cuore; le sue contrazioni, proporzionandosi al bisogno, superavano gli ostacoli anormali; ora siccome il numero delle sistoli era maggiore, l'*effetto totale* poteva ottenersi accresciuto anche rimanendo diminuita l'energia di ciascuna sistole.

Si potrebbe dunque ancora supporre che nei nostri pazienti uno spasmo diffuso delle arteriole aumentasse la tensione nelle grandi arterie, ma che il miocardio, dimentico dell' ufficio suo, non si contraesse più con forza adeguata a superare convenientemente gli ostacoli sopravvenuti. Però durante l' estate uno dei nostri infermi, il Bertozzi, poteva attendere al suo mestiere, faceva cammino a piedi ed è probabile che in questi casi l' ufficio del cuore diventasse maggiore: eppure *giammai* nel Bertozzi esso veniva meno a sè. Oltre a ciò, se proprio il rallentamento del circolo durante gli accessi dipendesse dall' inefficacia delle sistoli cardiache, una parte del sangue dovrebbe restare nel ventricolo sinistro, l' orecchietta sinistra e le vene polmonari vi si vuoterebbero men facilmente, nel piccolo circolo si farebbe una stasi, il ventricolo destro rimarrebbe anch' esso sovrappieno di sangue e così di seguito: ma questa ipotesi, già troppo invero-

simile per i fatti fisiologici, si rivelava falsa per le osservazioni cliniche. Le grandi arterie, esplorate colle dita e collo sfigmografo di Marey, si trovarono durante l' accesso più vuote del solito: l'area cardiaca non si potè dimostrare ampliata: il secondo tono della polmonare non era rinforzato: nessun indizio d' iperemia bronchiale o di transudazione nei polmoni!

Se fossimo tuttora al tempo non molto lontano, in cui la causa d' ogni fenomeno circolatorio doveva unicamente ricercarsi nel cuore, ci sarebbe dunque impossibile di trovare la ragione dei fatti da noi osservati. Nè per questo io intendo dire in modo assoluto che nei casi in discorso una qualche influenza diretta del sistema nervoso sulla contrazione del miocardio non potesse esserci. A me, pur profittando il meglio ch' io sappia delle notizie forniteci dai Fisiologi, piace nondimeno tener sempre dinanzi alla mente, che ciò che si sa da noi non è poi che una minima parte di tutto che in natura è il vero. Potrebbero dunque esserci azioni nervose, per ora non conosciute dai Fisiologi, le quali, reflesse sul cuore, ne diminuissero l' energia sistolica. Ma sarebbe certo inescusabile errore quello di accogliere l' ipotesi d' un' azione ancora ignota, quando ciò, che è già noto, vale da sè a gettar luce su d' un fenomeno oscuro.

Vi diceva poc' anzi che il sistema nervoso può direttamente sulla velocità del corso del sangue o mediante il cuore o mediante i vasi: ora, siccome non è dimostrabile che il rallentamento da noi veduto dipendesse da azione sul cuore, è mestieri esaminare, se il fenomeno non rimanesse per avventura meglio chiarito dall' azione, che i nervi esercitano sul circolo per mezzo dei vasi.

Eccovi in due parole i fatti indubitabili, che dobbiamo tenere per fondamento. La quantità del liquido contenuto nel sistema sanguigno, come sapete benissimo, non è grande abbastanza per mantenere nelle arterie quel grado di tensione, che è necessario, affinchè il sangue corra veloce quanto è richiesto dai bisogni dell' organismo: ma a questa insufficienza del contenuto rimedia il contenente. Le fibre muscolari delle arterie stanno infatti di continuo in tale uno stato di modica contrazione, che la capacità dell' alveo diminuisce e quindi la quantità del liquido trascorrente diventa bastevole ad elevare la tensione arteriosa al grado necessario. Ora questo stato *tonico* delle fibre muscolar dipende dai nervi; ed infatti basta disorganizzare il midollo spinale per farlo cessare. In tal caso l' alveo del sangue s' allarga tanto che la tensione delle arterie diminuisce per guisa da non esser più tale da mantenere il sangue nel suo ordinario corso veloce. Che cosa si potrebbe dunque opporre a noi, se dicessimo che l' azione del freddo sui nervi cutanei si rifletteva non sul cuore, ma sui vasi e vi indeboliva la contrazione della tunica muscolare? Al veder mio, non altro che questo, essersi cioè dagli sperimentatori osservato che i vasi si dilatano bensì per stimoli *forti* operanti sui nervi cutanei, ma non altrimenti per stimoli *deboli*, i quali all'opposto valgono a provocarne invece la costrizione.

Voi però non vi farete traviare da quest' argomento, che pare, ma non è acconcio. Altro infatti è un organismo sano, altro uno infermo. Qui uno stimolo, che pare debole, può benissimo agire come forte, perchè le condizioni dell' eccitabilità non sono più le medesime: ora l' eccitamento, come ben sa-

pete, non è punto un effetto semplice, ma un effetto composto, la resultante e dell' azione dello stimolo e della reazione dell' organo nervoso.

Ecco dunque dove noi scorgiamo il fatto precipuo dell' alterata funzione negli organi dei nostri infermi: *nell' anormale eccitabilità dell' apparecchio nerveo vasomotorio.* Tutto il resto è secondario, dipendente da questo; i reni, il fegato, lo stomaco ecc. accusano patimenti dovuti al rallentamento del corso del sangue; tale rallentamento è dovuto a sua volta alla deficienza del tono dei vasi, ma tutto ciò si verifica anche nell' organismo normale, se gli stimoli cutanei sono energici: *quel che non si verifica è appunto questo*, che tali cangiamenti seguano a stimoli leggeri: dunque la *malattia sta necessariamente negli organi, che ricevono o trasmettono questi stimoli.*

Lezione quinta.

Sommario. — Come la Clinica, alla pari d' ogni altro ramo di nostra scienza, cooperi all' aumento del sapere. — Dell' azione reflessa nel sistema nervoso. — Il freddo negli anemici e nei sanguigni. — Discussione dei sintomi acconci a permettere una limitazione maggiore della *sede* della malattia. — Valore soltanto ipotetico della conclusione e ragioni anatomo-fisiologiche e sperimentali che la confortano. — Ignota la *natura* dell' alterazione e perchè. — Della frequenza del polso e della distribuzione del calore nei nostri infermi. — Prospetti delle temperature centrale e periferica durante il parosismo d' emoglobinuria. — Conclusioni, che ne conseguono. — Interpretazione dei fatti osservati. — Storia d' un altro infermo, che ne dà la conferma. — Dell' azione del freddo e dell' acido carbonico sulla composizione del globulo rosso. — Insufficienza di essa a spiegare l' emoglobinuria. — Delle alterazioni sperimentali e patologiche del sangue. — Descrizione delle forme anomale vedute nel sangue del nostro infermo. — Induzione, che può trarsene rispetto alla patogenesi. — Conclusione generale.

Non basta, Signori, l' avere stabilito che il primo fatto della malattia vuol essere ricercato nel sistema nervoso; dobbiamo anche studiarci di determinarne, se è possibile, la sede precisa di quest' alterazione. Per tal guisa la Clinica può cooperare, alla pari d' ogni altro ramo di nostra scienza, alla investigazione del vero. Se desideraste averne anche una prova, che spetti particolarmente alla Patologia del sistema nervoso, non avete che a considerare le molte scoperte, che un solo uomo di

genio, il Duchenne (de Boulogne), non affidato che alla sua personale osservazione dei fatti clinici seppe fare egli stesso o per lo meno promuovere. E che altro fece Wachsmuth, il Leverrier della Medicina, quando dimostrò che nella paralisi labio-glosso-laringea i nuclei motori, posti nel pavimento del quarto ventricolo, dovevano essere la sede della malattia? Non fu anche questa un' induzione anatomo-fisiologica tratta dai fatti clinici? Non fu dessa che poco appresso valse a guidare Charcot, Joffroy e Leyden nelle loro felici investigazioni istologiche?

Oggi dunque il nostro problema dev' essere innanzi tutto il seguente: *quale parte del sistema nervoso ha modificato il suo modo di rispondere agli stimoli che agiscono sui nervi cutanei?* Questo problema è però molto più arduo, che a prima giunta non sembri. Noi siamo usi a considerare la dottrina delle azioni reflesse, come quasi completa: la ragione di ciò è forse nell' essere questo uno dei fatti più anticamente investigati e anche nell'esser bene accertate le condizioni del suo prodursi. Eppure la natura del fenomeno e perfino la conoscenza precisa degli elementi nervei, che vi cooperano, restano tuttavia molto dubbie. Voi vedete anche in questo un esempio di ciò, che io vado ripetendovi da un pezzo, che cioè non soltanto la Clinica, ma tutte le scienze naturali sono per l' indole loro condannate a non progredire altrimenti, che per via di cognizioni empiriche sempre più precise e particolari. « Se in un punto qualunque del sistema nervoso (così scriveva di recente l' Helmholtz (1)) ha avuto luogo una im-

(1) Das Denken in der Medicin, Berlin 1877, p. 32.

pressione e se in un altro qualunque si verifica una azione, si crede d'avere *spiegato* questo col dire che ci fu un atto reflesso. Agl' inestricabili intrecciamenti delle fibre nervee cerebrali si possono attribuire molte cose. Ma deve impensierire grandemente quest' analogia colle *qualitates occultae* dell' antica Medicina. »

Causa dunque l' oscurità del soggetto, non possiamo pretendere di conseguire illazioni affatto sicure; nondimeno ecco, a mio credere, come la ragione fisiologica prescrive di procedere in questa fine disamina patogenetica. Noi abbiamo un arco diastaltico composto di nervi ad azione centripeta, di congegni di riflessione e di fibre vaso-motrici. Dei *nervi ad azione centripeta* non possiamo considerare che i termici, imperocchè la cagione è specifica per essi, *il freddo.* Potremmo dunque pensare che questi si trovassero in tale uno stato di eccitabilità, per cui uno stimolo debole fosse trasmesso come forte ai centri di riflessione. Però ad una simile ipotesi manca il conforto necessario dei fatti. Vero è che la sensazione del freddo era nei nostri infermi maggiore che nei sani; ma ci capita ogni giorno di vedere, che sensazioni di freddo molto più intense non hanno punto nei sani le conseguenze circolatorie, che noi osservammo nei nostri pazienti. È inoltre da considerare, che molto impressionabili dalle temperature basse sono in genere tutti gli oligoemici. Per molteplici cagioni, che qui non accade riandare, l' irrigazione sanguigna della cute è in essi più scarsa: oltr' a ciò voi sapete del pari che la cute, a differenza dei tessuti interni e dei muscoli, ha una temperatura molto meno dipendente dalla termogenesi propria, che dal

calore importatovi ed esportatone in una unità di tempo. Ora poichè quello importato vi giunge in massima parte col sangue arterioso e questo, nella cute degli oligoemici, circola in difetto, segue che il bilancio del calore dev' essere in essi meno stabile dell' ordinario. Poco poco che ecceda la sottrazione operata di continuo dall' ambiente, il bilancio è rotto e la temperatura della cute s' abbassa. I nervi termici allora non fanno che annunziare questo sbilancio: è il loro dovere. Ciò verificossi appieno anche negli oligoemici nostri. La superficie cutanea men calda cede per tal modo all' ambiente minor numero di calorie di quello, che farebbe la superficie cutanea d' uno ben provveduto di sangue.

Qnesto meccanismo nerveo-vascolare è veramente provvido per la temperatura centrale degli oligoemici; se esso non fosse, se cioè la perdita di calore dalla cute di questi fosse capace di salire alla quantità, cui può salire nei sanguigni, il danno che ne verrebbe all' organismo oligoemico sarebbe molto maggiore. Infatti, difettando i globuli rossi e i materiali da bruciare, l'assunzione dell' ossigeno e le combustioni organiche non potrebbero essere così attive da riparare alle perdite gravi di calorico: quindi la temperatura dovrebbe abbassarsi non solo alla superficie del corpo, sì anche nel centro. Ma, come sapete, questo non avviene. La temperatura centrale dell' oligoemico non è più bassa di quella d' uno, il quale sia ricco di globuli rossi, perchè il governo dell' organismo porta che soffrano più tosto le provincie lontane dal centro che quelle, nelle quali sono riuniti tutt' i più grandi poteri della società. La funzione dei nervi termici nei nostri oligoemici non doveva dunque giu-

dicarsi innormale, perchè in essi la temperatura dei piedi e delle mani, ch' erano le parti onde la sensazione di freddo muoveva, era per l' appunto molto abbassata, allorquando l' accesso durava. Analizzato poi da noi il senso termico nei soliti modi, giammai ci fu dato di scorgervi anomalie.

Se fosse dimostrato che le fibre, che conducono al cervello le impressioni termiche, sono le medesime, che provocano gli atti reflessi del midollo allungato e spinale, noi potremmo dunque dire: poichè la funzione di queste fibre è fisiologica, l' innormale reagire dell' apparecchio di reflessione vaso-motoria non può dipendere da alterazioni delle fibre centripete. Ma nello stato odierno delle cognizioni fisiologiche la identità delle vie centripete e per gli atti reflessi e per il senso non è ancora del tutto dimostrata. Essa è però molto verisimile e quindi, se la nostra conclusione non è al tutto certa, potrà anche diventar tale, se nell' analisi di altri fatti ci incontreremo in argomenti, che la convalidino.

Più difficile forse è lo stabilire, se l' alterata funzione reflessa verificata nei nostri pazienti avesse invece sua origine da anomalia delle fibre *centrifughe.*

Qneste, come s' è detto, non potevano essere che le vaso-motrici. Che cosa si sa intorno alla funzione loro ? Forse possono ricevere stimoli dal cervello, poichè l' eccitazione del cervelletto, dei peduncoli cerebrali, di un punto della corteccia presso il solco del Rolando (Landois ed Eulenburg) porta lo stringimento dei vasi: anche il cangiamento di colorazione cutanea per affetti dell' animo e le osservazioni di cangiata temperatura degli arti nelle lesioni patologiche del talamo ottico, sembrano

avere il valore medesimo. Certo è però che gli stimoli maggiori vengono ad esse dal midollo allungato e spinale e dai gangli del simpatico; alcuni di questi stimoli sono *continui*, onde lo stato *tonico* abituale nelle fibre muscolari delle arterie: nè si sa per anco se ciò dipenda da un potere automatico di questi centri ovvero da inavvertite azioni reflesse; altri sono *straordinari* e dipendenti da modificazioni nell'essere della sostanza midollare, come, per esempio, l'anemia delle sue arterie, la soverchia quantità d'acido carbonico contenuto nel sangue, che vi circola; finalmente abbiamo gli stimoli pervenuti al midollo colle fibre centripete e da questo reflesse sulle vaso-motrici.

Se ora applichiamo tali cognizioni fisiologiche alla clinica, dobbiamo dire che negli infermi nostri i nervi vaso-motori conducevano regolarmente tutte queste differenti qualità di stimolo, eccetto quello pervenutovi dalle fibre centripete. Ma anzi che ammettere che questi nervi vaso-motori, i quali per tutto il resto agivano in perfetta norma, potessero poi recare sì profondo cangiamento allo stimolo reflesso, che fosse ad essi normalmente trasmesso dal midollo, parmi molto più verisimile che essi lo trasmettessero anormale solo perchè tale lo ricevevano dagli organi di riflessione.

Se pertanto dobbiamo tenere che la conduzione fosse regolare tanto nelle fibre centripete che nelle centrifughe, *la funzione anomala non poteva verificarsi che nel punto, in cui l'impressione centripeta deve tramutarsi in azione centrifuga.* Questo centro, che in istato fisiologico avrebbe dovuto essere affetto dallo stimolo trasmessogli dalla periferia in modo da imprimere un più valido ecci-

tamento alla funzione delle fibre costrittive dei vasi, ne rimaneva per contro affetto in maniera, che anzi diminuiva perfino quello che già era in atto, come la puntura dello sprone, che nei fianchi del cavallo ardente accelera la corsa, fa invece ricalcitrare una carogna imbizzarrita.

Mi preme di ripetervi, o Signori, che a questa mia affermazione non voglio concesso altro valore, che quello d' una *ipotesi*. Sono tante le ragioni, che m' impongono un tale riserbo, che forse potreste anche chiedermi se proprio metteva conto di stillarsi il cervello con questa investigazione quando poi non dovessimo conseguire una cognizione sicura. Ebbene, o Signori; la mia opinione, già ve la dissi più volte, è che dell' ipotesi non si possa fare a meno giammai; dirò di più, che se l' uso di essa dev' essere il più scarso che sia possibile in un insegnamento elementare, non vuolsi poi restringere in limiti troppo angusti quando si è giunti, come voi, al più elevato punto della vostra istruzione universitaria. Voi avete già sufficientemente educate le vostre facoltà critiche per assegnare a ciascuna ipotesi il grado di sua probabilità. Ciò che è sommamente pernicioso e biasimevole sempre è il confondere l' ipotesi con un fatto già dimostrato, perchè questo toglie ogni stimolo alla ricerca scientifica e guida il pratico ad erronee e talora funeste applicazioni. Ma io metto appunto grande studio per tenervi sempre avvertiti di così grave differenza nel valore rispettivo.

Un fortissimo argomento in sostegno della nostra ipotesi sarebbe stato il rinvenire nel cadavere del Giovannini una qualche alterazione di quelle cellule nervose, il cui ufficio è di trasformare l' impressione

periferica in impulso vaso-motore. Però voi sapete, che su questo punto l'Istologia, per quanto progredita, è tuttora meno innanzi della Fisiologia e della Clinica. Nè altrimenti potete dire della Chimica patologica. Quando il Fisiologo introduce alcuni alcaloidi nel corpo d' un animale sa che debbono seguirne modificazioni gravissime nella eccitabilità d' alcune provincie nervose, perchè oramai l'empirismo sperimentale glie lo insegnò a bastanza: però è ben raro ch' egli possa dirci quali sieno le corrispondenti alterazioni di forma, anche più raro ch' egli valga a dimostrare com' è alterato il composto degli elementi nervei, che ora hanno acquistato una funzione cotanto anormale. Lo stesso accade, e non poche volte, al Clinico, chè, come voi ben comprendete, tra l' un fatto e l'altro non ci ha differenza che questa, essere cioè in un caso l' alcaloide introdotto ad arte, che suscita il *processo morboso* nelle cellule nervose, nell' altro caso sono invece sostanze introdotte come che sia nell' organismo umano od agenti d' altra origine, che abbiano effetti consimili sulla composizione di quel dato gruppo di elementi nervei. In altre parole, ciò significa che ci sono malattie sperimentali e malattie spontanee, di cui ignoriamo completamente o quasi completamente gli attributi morfologici e chimici e di cui conosciamo l' esistenza solo per l' alterazione di una o più funzioni: di qui la necessità di accettare nella scienza alcune parole, che non hanno alcun significato preciso. Così nel caso dei nostri infermi non sapremmo definire l'anomalia funzionale, se non dicendo, che l' eccitabilità dei centri di reflessione vaso-motrice trovasi in condizione di facile esaurimento.

Ma che cosa è ella mai questa *eccitabilità?* Che vuol dire in linguaggio fisico-chimico la parola *esaurimento?* Noi dobbiamo pensare che il rispondere regolare delle cellule nervee agli stimoli loro sia legato al normale andamento del processo nutritivo: quindi ogni cagione, che valga a modificare la composizione di esso, porta eziandio un cangiamento nella maniera e nel grado del loro reagire agli stimoli. Quando diciamo dunque che l'*eccitabilità è facilimente esauribile* non abbiamo, a dir vero, che questo unico e generalissimo concetto; ma, per quanto vi debba sembrare insufficiente e poco preciso, non dovete nè potete dimenticare, che in questa classe di fenomeni non è per ora concesso ad alcuno di penetrare più a dentro. Quando il Fisiologo ci dice che la stricnina aumenta l'eccitabilità reflessa del midollo spinale e il cloralio invece la diminuisce, forse comprendete voi qualche cosa di più? Eppure niuno rimprovera al Fisiologo la sua ignoranza. Che l'uno e l'altro di quei due agenti disordini la composizione delle cellule è reso palese del fatto, che l'effetto finale d'entrambi è la *paralisi*, ossia la scomparsa totale dell'azione delle cellule, *dell'eccitabilità:* ma il modo di tale disordine del composto organico è perfettamente ignorato, com'è ignorata la natura del processo, che nei centri di reflessione dei nostri infermi valse a modificare la normale reazione agli stimoli termici. Detto questo, l'obiezione che si potrebbe fare al modo di concludere da me propostovi non ha più alcun valore, perchè, trattandosi unicamente di modificazioni della eccitabilità, il pretenderne la conferma anatomica sarebbe, fino ad ora, un'esigenza prematura.

Ma altre obiezioni non mancano, ed una validissima, al mio vedere, è questa. Se l' integrità funzionale delle fibre centripete e centrifughe consiglia di non reputar esse cagione dell' alterata innervazione vaso-motrice, o perchè lo stesso argomento non debbe valere e pel midollo allungato e per lo spinale e pei gangli del simpatico? Quest' ultima sede apparisce per verità troppo inverisimile, se per poco si pon mente alla natura dello stimolo e alla grande diffusione degli effetti suoi: ma non è punto il medesimo per il midollo. Se tutte le diverse funzioni devolute a questo si compievano pur bene, parrebbe che non ci fosse collo stato delle fibre già mentovate alcun divario importante: nondimeno la differenza apparisce appena si considerino la struttura tanto più svariata del midollo, le funzioni così molteplici, che gli sono proprie, e le alterazioni anatomiche, che negli ultimi tempi vi furono scoperte.

Uno studio dei più attraenti è per tal rispetto quello della Farmacologia moderna, perchè i farmaci sono reagenti così delicati dei centri nervosi, che l' analisi fatta per mezzo di essi è talora sopra ogni altra finissima. Considerate, per esempio, gli effetti della digitale e della morfina sulle funzioni del midollo allungato e spinale: la prima agisce di preferenza e quasi unicamente sul centro dei vaghi e dei vaso-motori: la seconda invece ledè innanzi tutto il potere di riflessione, più tardi il centro respiratorio, anche più tardi il vaso-motorio. E mentre la digitale è affatto inattiva sulla sostanza grigia della corteccia cerebrale, la morfina vi può così forte che il primo dei suoi effetti si esercita sul sensorio. Ed anche senza saper dove, come e perchè, noi possiamo dire che in questa medesima cortec-

cia ci sono cellule nervose, che *sole o di preferenza a tutte* le altre *soffrono l' azione del cloroformio*, e sono le *dolorifiche:* altre soffrono di preferenza quella dell'alcool e sono le *affettive:* altre quella del caffè e sono le *pensanti* e così via dicendo. Tutto ciò converge a dimostrare, che un' offesa isolata di una sola proprietà è tanto più credibile in un organo così differenziato per forme istologiche, per poteri fisiologici e per processi morbosi, qual' è il midollo, di quello che in un fascio di fibre conduttrici. L'obiezione perde poi ogni valore dal riflettere che *queste fibre soddisfacevano al loro ufficio* non solo nel resto, ma *anche nel condurre le azioni stesse vaso-motrici*, purchè queste non fossero promosse, *mediante il loro centro di riflessione stimolato oltre il consueto.*

Ma il nostro modo d' intendere il fatto morboso ha, se mal non m' appongo, la sua conferma anche in una ragione d' analogia. Anche questa è massimamente tratta dalla Farmacologia sperimentale. Se voi ripensate ai fatti scoperti da questa, trovate che le sostanze, che hanno azione sul sistema nervoso, la esercitano massimamente modificando le proprietà dei centri anzi che delle fibre conduttrici. Spesso anche queste patiscono, ma d' ordinario molto più tardi dei centri, quando la dose del farmaco e la durata della sua influenza sono maggiori. A questa regola, pare, è vero, che alcune sostanze facciano eccezione; tal' è il curaro per i nervi motori volontari, l' atropina per le fibre cardiache del vago: nondimeno anche in questi casi non sono proprio le fibre conduttrici quelle, che primitivamente patiscono, ma la parte intra-muscolare ed intra-cardiaca di esse, ossia l' apparato nerveo-

muscolare pel curaro, forse le ultime diramazioni del vago in attinenze coi gangli cardiaci per l'atropina. Ma che che sia di ciò, certo è che le funzioni della sostanza grigia dei centri s' alterano sempre dove c' è offesa nella funzione delle fibre periferiche, anzi il più delle volte s' alterano molto prima e molto più gravemente di queste.

Una tale asserzione poi diventa anche più comprovata, se ci restringiamo a considerare i congegni nervei vaso-motori. Senza numero sono gli agenti, che valgono ad eccitare l' azione vaso-motrice e dopo un periodo più o meno lungo di questa eccitazione, varia per ciascun agente, a paralizzarla: l' acido carbonico, l' acido tannico, l'ergotina, la nicotina, la fisostigmina, l' alcool, il cloralio, il balsamo di copaive, il cubebe ecc. ecc. Certo non è altrettanto dimostrato che questi agenti operino *tutti* sui centri: sappiamo anzi che taluno può modificare la conduzione anche nelle fibre vasomotrici, come fa certamente il curaro. Però nel caso, di cui stiamo occupandoci, è da tener ben presente che l' anomalia dell' azione vaso-motrice si manifestava solo quando questa era *reflessa*. Ora è dimostrato fuori d' ogni dubbio che le anomalie dell' azione reflessa, sperimentalmente prodotte, non hanno l' origine loro in modificazioni indotte nelle fibre periferiche, bensì quasi sempre in quelle indotte nel centro midollare: così infatti fu dimostrato per la stricnina, pel cloroformio, per la picrotossina, per la morfina, per la narceina, per la tebaina, per il cloralio, per l' acido idrocianico, per l' aconitina ecc. ecc. Nella Patologia umana i fatti sono d' ordinario assai più composti: tali, per esempio, quelli osservati nella tabe dorsale, nella para-

lisi spastica spinale ecc.: pure l' idrofobia e il tetano sembrano dipendere in tutto o nella più gran parte dall' alterata funzione reflessa dei centri.

Se pertanto l'azione vaso-motrice, apparendo come una delle più facili a disordinarsi, mostra la verisimiglianza d' un' offesa prevalente od anche affatto circoscritta in essa; se inoltre le anomalie degli atti reflessi hanno per lo più la loro più grave od unica ragione in cangiamenti centrali, la nostra ipotesi d' una alterazione limitata ai centri di riflessione vasomotrice acquisterà, se non erro, una credibilità anco maggiore.

Ma la nostra investigazione patogenica non è al termine neppure coll' avere stabilito, che il rallentamento circolatorio dell' accesso d' emoglobinuria era dovuto ad *uno stato dei centri vaso-motori*, *per cui la loro eccitabilità negli atti reflessi durevoli e non comuni era ben presto esaurita* e quindi veniva meno alle fibre muscolari dei vasi l' eccitamento necessario a tenerle in un conveniente grado di contrazione (1). Infatti come spiegare con questo l'emoglobinuria? Già parmi d'avervelo detto; la stasi spiega bensì moltissimi fenomeni dell' accesso, ma non ispiega il più sorprendente di essi, ch' è l' uscita dell' emoglobina traverso al filtro renale. Questo

(1) Se a qualcuno piacesse di considerare più tosto le fibre *vaso-dilatatrici* che le costrittive, non avrebbe che a cangiare in tutta questa discussione la parola *esaurimento* con quella di *eccitamento*. Delle fibre vaso-dilatatrici qui non s' è tenuto discorso, perchè la dottrina di esse è tuttavia troppo incerta. Del resto, poichè i centri loro si *suppongono* nei punti medesimi, in cui esistono quelli delle vaso-costrittive, la determinazione della sede non potrebbe scaturire diversa.

fatto, ve lo ripeto, non mi pare che possa esser prodotto unicamente dal disordine circolatorio. Però innanzi di giungere alla interpretazione di esso, dobbiamo ancora fermarci su due fenomeni attinenti al circolo.

Il primo è la frequenza del polso. Nella grave stasi periferica le pulsazioni cardiache si fanno più rare ed io non saprei dirvi perchè nei nostri malati fosse per l'appunto l'opposto. Forse in essi anche il centro del vago era *facilmente esauribile* e quindi le fibre acceleratrici regnavano, non più contrastate, sui gangli cardiaci con potere dispotico? L'interpretazione sarebbe troppo facile, troppo semplice, troppo abusata ed io, anzi che proporvela, preferisco ripetervi che non so come spiegare il fatto e lasciarvi col pungolo nell'anima, affinchè ne cerchiate una spiegazione da voi medesimi. Un altro fatto però debbo ricordarvi ed è che la frequenza del polso fino a 110, a 120 s'aveva solo quando gl'infermi erano stati od erano tuttavia in piedi, ma non può considerarsi come fenomeno essenziale dell'accesso, poichè quello da noi stessi provocato coll'applicazione del freddo e che fu dei più gravi ebbe l'intero suo sviluppo mentre il cuore non pulsava più di 76 volte al minuto.

L'altro fenomeno, su cui mi piace di fermare alquanto il vostro pensiero, riguarda la distribuzione del calore sulla superficie cutanea. Vi ho già detto, e voi stessi ne foste spesso testimoni, che la pelle dei piedi ed anche della parte inferiore della gamba era durante l'accesso *fredda marmorea.* Se tutta la superficie del corpo fosse stata tale, la perdita di calorico fatta in quel tempo dai nostri infermi avrebbe dovuto essere molto minore che nei sani,

imperocchè egli è evidente che da una pelle *fredda* si debbono cedere all' ambiente meno calorie che da una pelle *calda*. Ma se così fosse stato davvero, il calorico risparmiato dai nostri infermi doveva elevare la temperatura del loro corpo: ora voi sapete che ciò non avveniva sempre, e quando avveniva, ciò era dopo qualche ora, da che l' accesso era cominciato. Era dunque mestieri pensare o che molte altre parti della superficie cutanea restassero ben calde e quindi il bilancio del calore non fosse alterato troppo facilmente oppure che, durante l' accesso, la produzione del calore diminuisse. L' esperienza c' insegnò che la prima di queste due ipotesi era vera; anzi noi trovammo alcuni fatti, che a tutta prima parrebbero *paradossali*.

Messo un termometro sulla pelle di una gamba del Bertozzi in corrispondenza del polpaccio trovammo che ivi la temperatura superava di 10 o di 15 gradi quella della pianta del piede; ma, ciò ch'è più, superava eziandio quella, che si verificava in un punto appieno corrispondente nella gamba d'un sano (1). Uguale il modo d' applicare i termometri, contemporaneo ed uniforme il vitto, pari l' età del malato e del sano, tutt' e due nel medesimo ambiente e colle stesse coperture, osservati sempre

---

(1) Chiamerò così un uomo, che da qualche tempo era in Clinica unicamente per una paralisi *periferica* del faciale, ma che, tolta questa, godeva ottima salute, nè ebbe mai febbre. J. Davy trovò che in un uomo sano appena uscito di letto, ma senza vestiti la temperatura della pianta del piede era minore di solo 1,63° C. a quella del polpaccio. Ciò non vale però che per un ambiente a 21° C.

in un solo momento: in una parola, erano prese le più minute precauzioni, affinchè il confronto riuscisse dimostrativo. Vi dirò poi ora per sempre, che le temperature seguenti del Bertozzi e del Giovannini furono tutte osservate in giorni ed in ore, in cui erano sotto all' accesso.

Eccovi un prospetto, nel quale troverete la prova di quanto v' ho detto.

16 aprile 1877

Ore	Temperatura della gamba		Temperatura dell' ascella		Osservazioni
	nel sano	nel Bertozzi	nel sano	nel Bertozzi	
4,45 pom.	31,5	34,4			
5,15	32,5	34,6			
5,35	33	35			Comincia una sensazione di *addormentamento* nei piedi del Bertozzi.
6,10	33,5	34,5	37	36,5	
6,30	33,2	34,1			Desinano.
6,45	33	33,5			
6,55	32,7	33,1			
7,5	32,5	32,7			
7,15	32,2	33,1			
7,25	31,9	32,9			
7,35	31,6	32,6	36,4	36	Tanto il sano che il Bertozzi scendono in corte per passeggiare.
8,5	32,5	34			Cresce nel Bertozzi la sensazione suddetta, ma ancora non sente freddo: egli avverte spossatezza di forze.
8,40	33,3	34,6			Comincia il freddo e si estende a tutte le estremità inferiori.
9	33	34,5			
10	33,7	35,1	36,2	36	
10,15	34	35			
10,45	34,1	35			
11	33,4	34,6	36,2	36	Il Bertozzi è sempre più fiacco, sente freddo e chiede d'andare a letto. Le orine emesse contengono albume ed emoglobina.

Si potrebbe dubitare che la differenza di temperatura, quale resulta da questo prospetto, non fosse che accidentale, massime poi durante gli accessi. Noi però potemmo convincerci moltissime volte, che *almeno* fra questi due la differenza era costante. Che poi persistesse anche ad accesso inoltrato vi sarà dimostrato dalle temperature respettive prese il

21 aprile 1877

Ore	Temperatura della gamba		Temperatura dell' ascella		Osservazioni
	nel sano	nel Bertozzi	nel sano	nel Bertozzi	
9 ant.	26,2 (1)	31.5	36,6	36,2	Il Bertozzi sente già molto freddo ed emette orine fortemente sanguigne.
12,45 p.	26,7	32,5			
2	26,3	33,7			
2,30	26,4	34,3			
3	27	33	36,6	37,6	Il Bertozzi è fatto pallido in viso, trema dal freddo ed emette orine *nerastre*, scarse, molto ricche di cilindri scuri e coperti di granuli.
3,15	26,8	33			
3,30	27	32,6			
4,30	27,2	33,6			
5			36,2	37,4	
5,30	27,5	34,2			
6	27,5	34,4			
7			36,5	37,6	Il Bertozzi fu mandato a letto e l' esperimento interrotto.
7,30	27,4	34			

(1) La temperatura molto più bassa riscontrata il 21 aprile sulla gamba era dovuta *forse* a raffreddamento dell'ambiente, ma sfortunatamente non fu tenuto ricordo di questo elemento importantissimo. Ad ogni modo il confronto sta.

Quantunque la temperatura centrale del Bertozzi si fosse alquanto elevata nel corso dello sperimento, pure la differenza della periferica di lui rispetto a quella periferica del sano fu sempre così notevole, che ci assicura completamente.

Ed altrettanto certo, perchè molte volte da noi verificato, può considerarsi il fatto che nel periodo dell' accesso la cute del Bertozzi non si raffreddava nella gamba, ma anzi più tosto si riscaldava. Per esser sicuri di ciò, più d' una volta facemmo vestire il Bertozzi, ma lo lasciammo ancora sdraiato nel suo letto per qualche tempo: poi fu fatto levare, ma gli fu ingiunto di restar seduto: da ultimo s'invitò a passeggiar per la sala. Eccovi l' osservazione del

7 maggio 1877

Ore	Temperatura della gamba	Temperatura dell' ascella	Osservazioni
10 ant.	33,3	36	Il Bertozzi è disteso nel suo letto, ha già vestito i suoi panni, ma è privo d' ogni coperta.
10,36	33,1		
11	32,3		
11,30	31,5		
12	31,1	35,3	
12,30 p.	31,6		Il Bertozzi si leva di letto, ma resta fermo.
1	32,1		
1,30	32,5		
2	32,6	36,4	
2,30	33,3		Il paziente comincia a sentire il freddo ed a girare per la sala. È il primo indizio dell'accesso, che poi si svolge, secondo il solito.
3	34		
3,30	34,2		
4	34,1	37,3	Il freddo aumenta e, benchè l' infermo vada a letto, dura fino alla mezzanotte. Si seguita solo ad osservare la temperatura dell'ascella
4,30		38,2	
5		38,3	
7		38,3	
9		37,4	
7 ant. del giorno 8 maggio		36,1	Orine scarsissime e fortemente sanguigne. Da mezzanotte alle otto della mattina seguente circa due litri d' orina limpida, tenue e normale per composizione.

Vi prego finalmente d' esaminare quest' altro prospettino delle temperature osservate nel Bertozzi il

10 maggio 1877

Ore	Temperatura della gamba	Temperatura dell' ascella
8,30 ant.	33,4	36,3
9	33,5	36,3
9,30	33,7	36,3
10	33,8	36,7
10,30	34,4	36,7
11	35	36,7

Questo esempio dimostra che l' aumento della temperatura periferica non era punto in una esatta relazione coll' aumento del calore centrale.

È così manifesto che non in tutta l' estensione della superficie cutanea la temperatura era bassa durante l' accesso, nè quindi è maraviglia che il corpo non sempre si riscaldasse. Pure un certo aumento della temperatura centrale col progredir dell' accesso si notava quasi sempre nel Bertozzi, però non era possibile a me di dirvi con sicurezza, se fosse dovuto piuttosto a diminuzione di perdite, che ad aumento di rendite in calore.

Ma resta ancora a discutere qualche altra questione.

L' eccedere della temperatura nella gamba del Bertozzi rispetto a quella del sano era essa un fatto dovuto alle loro differenze fisiologiche oppure l'effetto del processo morboso? Confesso che io sono tuttavia alquanto difficile ad accettare come dimo-

strato il valore di certe temperature locali, quantunque sia stato dei primi a farne ricerca nei malati: io temo tuttora che la topografia delle temperature *normali* nella superficie del corpo non sia stata fatta per bene (1).

Tale senza dubbio un argomento degnissimo di studio, ed io sarei ben lieto se qualcuno di voi sentisse in sè il desiderio di cominciarlo da capo, ma anche una gran forza di perseveranza per condurlo a fine: allora che le conoscenze relative saranno bene fermate si potrà concludere nei casi patologici con maggior sicurezza. Per ora conviene andare un po' cauti, poichè il problema è più composto di quel che da molti si crede. Noi avremmo dovuto estendere anche ad altri sani il confronto col Bertozzi, ma, pur troppo! nol facemmo. Il farlo oggi sarebbe già meno dimostrativo, perchè troppo di leggeri correremmo rischio di porci in condizioni differenti da quelle d'allora. Ma nonostante queste riserve apertamente espresse, io sono di credere che la temperatura della gamba del Bertozzi tenesse qualche ragione col suo processo morboso, poichè la differenza era *considerevole e costante.*

Quando ci capitò d' avere in osservazione il Giovannini eseguimmo anche su lui non poche indagini, ma allora pure il confronto coi sani non ci

---

(1) Davy trovò che la temperatura cutanea della gamba era di

33.05° nel mezzo della superficie anteriore
33,85° nel mezzo del polpaccio.

Ma queste temperature, tutt' al più, varrebbero per un ambiente a 21° C. com' era quello, in cui sperimentava Davy.

fu possibile. Il risultamento ottenutone parve meno decisivo, che nel Bertozzi. Su lui usammo per la temperatura periferica dei termometri *a chiocciola* del Winternitz, che io m' ebbi in dono dall' illustre collega di Vienna: essi erano tenuti in sito mediante una sola ed identica fascia elastica e s' applicavano sul dorso del piede, sulla polpa delle gambe, sulla fronte. La temperatura della superficie cutanea del piede si mostrò sempre molto bassa, nè accade che io vi ridica oggi che variava dal 20 al 25 al più.

In quel momento la mia attenzione era sopr' a tutto rivolta a conoscere, come si comportava la temperatura cutanea delle parti più vicine al centro, allorchè l' infermo passava in ambienti differentemente freddi. Nella tavola, che vi presento, troverete alcuni fatti raccolti.

Giorno e mese	Ore e minuti	Temperatura dell' ascella	Temperatura della fronte	Temperatura della gamba	Temperatura dell' ambiente	Osservazioni
11 Dic.	3 pom.	37	32,7	33,2	13,5	L' infermo giace in letto
»	4,30		32,6	32,9	21	Era sceso da qualche tempo nella corte
»	5		33,6	34'2	13	Da un quarto d' ora è tornato a giacere in letto
»	5,15	37,2	34,4	34,2	13	Emise orina albuminosa con tracce di pigmento sanguigno
	7	37,6	34,3	33,2	»	
12 Dic.	7,30 ant.	36,2	34,3	31,1	13	Giace in letto
»	9,30	35,2	33	33,6	9	È già in corte da qualche tempo
»	11	36	34,2	32,6	13	È tornato a letto da un'ora. Albnme e sangue nell'orina
13 Dic.	8 ant.	36,3	33,9	31,5	13	Ancora a letto
»	10,15		32,5	31,4	5	È in corte da circa due ore
»	11,15	36'2	34,1	32,2	13,5	Da capo a letto. Albume e sangue nell'orina
30 Dic.	2 pom.	36,4	33,9	31,4	11	Queste temperature furono prese nel letto prima che l' infermo si levasse. Levatosi usci a passeggiare; la temperatnra esterna era di 8°. Ritornato in sala si ripose a letto e dopo altri 45 min. fu notata la temperatura segnata qui di contro. Albume e sangue nell' orina
»	8	36,4	34,4	32,8	Manca	
2 Genn.	7 ant.	36,8	33,5	34,2	»	Mentr' era ancora a letto
1878					»	Alle 7,30 esce fuori dello spedale e ritorna alle 12
»	12	36,8	33,2	32,2	»	
»	5,20 pom.	37	32.3	32,1	»	Uscì ancora alle 2 pom. e ritornò alle 5
						Solita urina emoglobinurica
3 Genn.	7 ant.	36,6	33,3	34,2	»	Ancora in letto
»	12	manca	34	32,3	»	Rimase fuori fino a quest'ora
»	5,30 pom.	36,8	33,5	33,2	»	Ritornò fuori alle 2 pom. e vi restò fino alle 5,30. Emise pochissima orina con molto albume e poca emoglobina
4 Genn.	7 ant.	36,4	34	33,3	»	Prima di levarsi ; poi uscì come al solito fino alle 12
»	12	36,8	34	33	»	Emise poca urina con moltissimi urati, poco albume e punto d' emoglobina
»	5,15 pom.	37,2	33,8	33,6	»	Sta fuori dalle 2 alle 5 pom. Orina come sopra (1).

Parmi inutile di recarvi altri fatti perfettamente analoghi a questi. Come voi scorgete da voi medesimi, i risultamenti avuti non sono tali da consentire molte conclusioni. Ciò che sembra conseguitarne, a mio credere, è questo:

1.° certo il raffreddamento della superficie del corpo non è generale, poichè anzi ci sono punti della pelle che, durante l'influenza d'un ambiente a bastanza freddo per provocare l'accesso d'emoglobinuria, si conservano ugualmente caldi o fors' anco più. In questo l'osservazione del Giovannini convalida appieno quella fatta nel Bertozzi.

2.° se si considera che gli esperimenti erano fatti in ambiente piuttosto freddo, si concepirà forte sospetto che anche nel Giovannini c'erano parti periferiche del corpo, che avevano una temperatura più elevata, che nelle condizioni sane.

3.° la temperatura centrale, fuori del periodo dell'accesso, mostra d'aver tendenza verso un limite inferiore al normale. Tanto nel Giovannini che nel Bertozzi erano frequentissime le temperature sotto il 37°, non rare al 36° o poco sopra, rarissimamente anche al di sotto del 36°. Questo fatto non s'attiene certamente all'accesso, perchè tale era la temperatura prima del suo insorgere e perchè anzi nel Bertozzi s'elevava sovente nel corso di quello. Il fenomeno dunque deve tenersi collegato forse col processo morboso, ma indipendente dall'accesso.

---

(1) Quantunque la temperatura dell'ambiente non sia sempre notata, pure è indubitato che nel mese di gennaio quella esterna è sempre inferiore di parecchi gradi a quella delle sale cliniche.

Prima di lasciare quest' argomento della temperatura periferica dobbiamo ancora esaminare in che maniera i fatti osservati possono ricevere spiegazione. Che le mani, le orecchie, il naso e i piedi fossero freddi non è certo malagevole intendere: il rallentato corso del sangue doveva diminuirvi, come già v' ho detto, il calore importatovi e quindi la temperatura doveva abbassarsi. La pelle di queste parti, dapprima pallida o leggermente rosea, si faceva più tardi turchina scura, poichè le pareti vasali corrispondenti non solo difettavano dell' azione nervea costrittiva, ma così esposte per tanto tempo ad una bassa temperatura e ad un sangue sovraccarico d' acido carbonico, che sono stimoli alla loro contrazione, a lungo andare ne rimanevano invece anche più paralizzate: accadeva non di rado, che ci volessero ore ed ore prima che il povero Giovannini riacquistasse nei suoi piedi il senso, il colorito e la temperatura normale, mentre tutti gli altri fenomeni dell' accesso erano scomparsi già da tempo.

Ma se ciò era pur vero per quelle parti, come non doveva esserlo per le rimanenti? Bisogna certamente ammettere che una cagione contraria elidesse del tutto l' effetto del rallentamento circolatorio; ma quale poteva esser essa?

Se fosse stata differenza solo di grado intenderei, che i piedi, come più distanti dal centro circolatorio, patissero più della fronte e della gamba gli effetti dell' indugio del sangue; ma noi abbiamo veduto che l' effetto mancava affatto.

E quindi potrebbe mai pensarsi a qualche cagione vaso-motrice, la quale facesse sì che quest' effetto mancasse in molte parti della superficie

cutanea? Senza dubbio è possibile un' offesa che non in tutti i centri vaso-motori sia uniforme: di vero, è noto oggimai come la maggior parte del capo sia innervata dal simpatico cervicale, le estremità superiori dalla regione dorsale media del midollo spinale, le inferiori dal plesso lombare, dal sacrale e dal simpatico ecc. ecc. Ma contuttociò io non vedo, come un' alterazione maggiore, minore, mancante o vogliasi anche del tutto opposta in uno di questi parziali centri d' innervazione vasale potrebbe elidere l' effetto del rallentamento del circolo, poichè, supponendo pure allargate o ristrette quanto più talenta le arterie nella corrispondente parte della superficie cutanea, per esse il sangue dovrà circolare mai sempre secondo l' impulso comune a tutto il sistema, cioè *rallentato*. Di più l' ipotesi d' una quantità grande di sangue non è accettabile: infatti è da credere che la maggior parte dovrebbe accumularsi nei visceri addominali, come avviene comunemente negli animali, in cui i centri vaso-motori, massime degli splancnici, siano paralizzati. Nei nostri infermi i fenomeni renali, il rapido gonfiarsi dell'addome, l' ingrandire del fegato rendono già molto verisimile tale opinione, che del resto era vieppiù avvalorata dall' aver noi veduto, che la pelle, tolto il color turchiniccio delle parti più periferiche già tante volte ricordate, era più pallida del consueto. Non è quindi per alcun modo comprensibile come, stante un così grave rallentamento circolatorio, alcune parti della superficie cutanea potessero riscaldarsi quanto o forse anche sopra il normale solo per influenze vaso-motrici limitate al tessuto cutaneo.

Non resta dunque se non pensare all' altro im-

portante elemento della temperatura periferica, che è quanto dire al calorico ceduto alle parti superficiali dalle profonde. Una tale ipotesi, che è fatta quasi necessaria dall' impossibilità di spiegare il fatto altrimenti, è poi resa subito più accettabile dalla considerazione seguente: le parti fredde erano tutte di picciol volume, come mani, piedi, orecchie: tanto maggiore quindi, *relativamente*, la loro superficie di raffreddamento: quivi pertanto i tessuti profondi, essendo più da vicino e in più grande estensione esposti all' azione refrigerante, si trovavano in condizioni più simili a quella della periferia che a quella del centro del corpo: per lo che non potevano più cedere alla cute molto calore. Non così invece nella polpa della gamba e nella fronte, dove la superficie, che sperde calorico, è *relativamente* molto meno estesa.

Ma oltre alla profondità conviene far ragione alla natura dei tessuti, che sottostavano alla superficie cutanea da noi esplorata: da una parte molta prevalenza di quello osseo, come appunto nelle mani e nei piedi; dall' altra invece masse muscolari, come nella polpa delle gambe, o massa nervosa, come nella fronte: ora voi sapete che non son pochi, nè lievi gli argomenti, per i quali si crede che nei muscoli e nei nervi lo sviluppo del calorico sia molto più attivo che nelle ossa. Di qui pertanto un' altra grave ragione del riscaldamento maggiore nella pelle soprastante. La conferma poi di questa maniera d' interpretare il fenomeno c' era data dall' osservare, come il termometro delle gambe salisse spessissimo dopo il movimento di esse, quand' anche per l' abbassarsi della temperatura ambiente avesse dovuto più tosto discendere. Ciò signifi-

cava, a non dubitarne, che l'aumentata termogenesi dei muscoli in contrazione accresceva la misura del calorico condotto alla superficie cutanea.

Che se a taluno di voi paresse che queste ragioni, quantunque valevoli a chiarire il modo per cui poteva correre tanta differenza fra le temperature delle diverse parti della periferia del corpo, fossero per contro insufficienti a spiegare come con una circolazione così difettosa si trovasse pure nella gamba un calore normale od anche maggiore, io riconoscerei di buon grado, che l' obiezione potrebbe apparire giustissima. Nondimeno non è da obliare che durante l' accesso o dopo di esso la temperatura centrale dapprima piuttosto bassa mostrava sovente una tendenza a crescere; anzi nel Bertozzi, dopo ch' egli era tornato in letto, si notava non di rado un vero calore febbrile. Che inferire da ciò? Che probabilmente la produzione del calorico era in aumento; e siccome nei muscoli, come sapete, havvi una delle più importanti sorgenti del calorico sviluppato negli animali, così, se il fatto, ond' è parola, rimanesse privo d' ogni dubbio, si potrebbe anche benissimo pensare che l' aumento della termogenesi muscolare fosse la causa della temperatura cutanea innormalmente elevata.

Ma un fatto insperato è venuto a dissipare alcuni dubbi, che anche dopo queste osservazioni potevano persistere. Alla nostra consultazione si presentava pochi giorni addietro un itterico, che recava in mano una boccetta piena d' un liquido simile a vino di Malaga scuro.

Egli ci disse tosto che quella era la sua orina. Si sarebbe potuto credere che quel colore dipendesse in tutto da pigmenti biliari; ma ad alcuni

tra voi, che erano presenti, io dissi subito che quella era invece un' orina, che conteneva emoglobina. Anche a non tener conto della sproporzione, che c' era fra l' intensità del giallo della pelle e delle congiuntive con quella del colore dell' orina, due altri indizi potevano trarsi dalla boccetta stessa. Il primo era, che sbattendo l' orina nasceva una spuma quasi affatto bianca: se voi osservate invece la spuma d' orine fortemente itteriche la troverete colorata in verdastro. Facendo poi scorrere il liquido verso il collo della boccetta in modo da osservarne strati differentemente spessi si vedeva che il color *nerastro* trapassava in granato cupo dove il liquido diminuiva: diventava poi rossigno sporco nei punti, in cui era anche più sottile, ma di verde non s' aveva indizio in nessuna parte. Il sospetto fu tosto e pienameute confermato dall' analisi chimica e microscopica. Io proposi all' infermo di restare in Clinica, egli accettò ed eccomi a narrarvi quello, che ho saputo e veduto rispetto a lui in questo breve tempo.

L.... C.... nato a Bologna ha 40 anni ed esercita da moltissimo tempo il mestiere di facchino in un negozio di manifatture. Egli narra che all' età di due anni divenne scoliotico per esser caduto. Nell' infanzia ebbe qualche cefalea e una febbre sinoca. Anche nella giovinezza ebbe qualche febbretta per ventiquattr' ore, ma, del resto, fino a due anni sono godè salute ottima, se si eccettui che in tempi poco ben determinati fu colto da blennorragia per tre volte. Parve quindi ch' egli non dovesse portar gravi pene di due vizi, che confessa senz' ambagi, l' abuso del vino e dei piaceri sessuali.

Ma, or sono due anni, il C.... fu preso da dolori

alle giunture degli arti inferiori: dolori, che s' esacerbavano nei movimenti, erano accompagnati da un po' d' enfiagione e trapassando dapprima da sinistra a destra s' estesero da ultimo anche all' estremità superiori. Non pare che allora avesse febbre e coll' uso de' bagni caldi e del jaborandi risanò dopo un mese. Però un nostro egregio collega, che in quel tempo ebbe opportunità di vedere L.... C...., richiesto di notizie è stato cortese di avvertirci di un fatto, che l' infermo dice di non rammentare e niega del tutto. È notevole che il collega s' addette anche allora del desiderio, che l' infermo aveva di celarlo. Si trattava di « una piaga alla regione epigastrica, a forma di elisse, grande quanto una mandorla e più, liscia, lucente, d' aspetto carneo, non rilevata, nè dolente ». Vi ho recato le parole stesse scritteci dal nostro collega e vi dirò inoltre che, venuto il sospetto che la piaga fosse d' origine sifilitica, fu curata esternamente coi mercuriali. Dopo un mese il medico incontrò il paziente e questi gli disse che la piaga era tuttavia aperta, ma non gemeva quasi punto.

Da quel tempo fino a quattro mesi or sono il nostro infermo non ebbe più cagione di dolersi della propria salute. Il C.... crede che dell' averla perduta sia stata causa una vivissima emozione, che allora provò per un alterco avuto con un suo amico. Passarono appena quattro o cinque giorni e s' accorse d' aver gialla la pelle, perdè il suo buon umore e cominciò a provare ai piedi un freddo intensissimo. La data precisa non si può fissare, ma pare all' infermo che questi fenomeni insorgessero in novembre. Egli però afferma che non ebbe mai febbre, nè mai gli vennero meno l' ap-

petito dei cibi e il gusto del bere. Coll' andar del tempo il color giallo sbiadì, ma la sensazione di freddo si fece costante. Nel gennaio fu dal nostro collega a richiederlo di soccorso per una spossatezza, che forte l' incomodava: dissegli ancora che emetteva delle orine molto colorite. Interrogato dal medico rispose che la spossatezza s' accresceva quando aveva fatto le orine *rosse come Malaga*, cosa che non avveniva in tutte le ore del giorno. L' analisi dell' orina dette allora la prova che vi esistevano i pigmenti della bile e del sangue. A noi poi il C.... ha soggiunto, che prima di ricorrere al medico, un giorno fu colto da brividi, sete vivissima, eruttazioni di sapore acido, anoressia, prostrazione di forze, dolore ai lombi e formicolio alle estremità inferiori e superiori. Ma tutti questi fenomeni scomparvero dopo che per due o tre ore erasi ritirato in luogo caldo. Da quel giorno la medesima sindrome, più o meno intensa, si ripetè quotidianamente.

Il locale, in cui il C.... lavorava, era diviso in due parti: in una ardeva una stufa ed era ben calda, l' altra invece era freddissima ed umida. Egli doveva spesso e repentinamente trapassare dall' una all' altra, ma frequentemente restava la più parte del giorno nel luogo freddo ed umido: ora egli s' accorse che il suo malessere non insorgeva se non quando doveva lavorare per qualche tempo in quell' ambiente freddo e che l' accesso veniva tanto più intenso e durevole quanto più lunga era stata in quello la dimora sua. V' ebbe de' giorni, in cui il brivido durò perfino sei ore, la sete parve inestinguibile, il calore grave. Però se qualche volta il pover' uomo poteva starsene buona

parte del tempo nella parte riscaldata del locale, non soffriva quasi nulla: ond' egli, profittando di questa dura esperienza, aveva imparato il migliore de' suoi rimedi essere il caldo e perciò quando era colto dall' accesso, invece d' andare dal medico, restava per una o due ore presso alla stufa, che ne lo guariva sicurissimamente e come per incanto.

Due altri fenomeni avevano fermato l' attenzione del malato, benchè non gli dessero alcuna molestia. Uno era il color rosso nerastro che prendeva l' orina sua sul finir dell' accesso e che riperdeva poco dopo che quello aveva avuto termine: in tutto il resto del giorno l' orina era chiara e limpida. L' altro fenomeno era un color turchiniccio delle orecchie, che per la sua costanza e per le sue gradazioni d' intensità variabile non parve al C.... di potere attribuire a *geloni*.

Riuscito vano l' uso dell' acqua di Vichy, aggravandosi anzi ognor più lo stato del paziente, il nostro egregio collega consigliò il C.... a venir da noi.

Il tronco di quest' infermo è notevolmente deformato per una cifosi e scoliosi a sinistra nella porzione dorsale della colonna vertebrale. Nel resto dello scheletro l' esame obiettivo non fa riconoscere alcuna anomalia. La pelle è da per tutto pallida giallognola: giallognole parimenti le congiuntive: il pannicolo sottocutaneo alquanto scarso. Nella regione ombelicale e nella parte superiore anteriore della coscia sinistra si vede un' eruzione papulo-squamosa, secca, di colore molto scuro, punto pruriginosa. I gangli linfatici inguinali sono molto ingrossati; non quelli dell' ascella, del collo e delle altre parti esterne. Quelli dell' inguine sono mobili, indolenti e piuttosto duri.

Fig. 1.

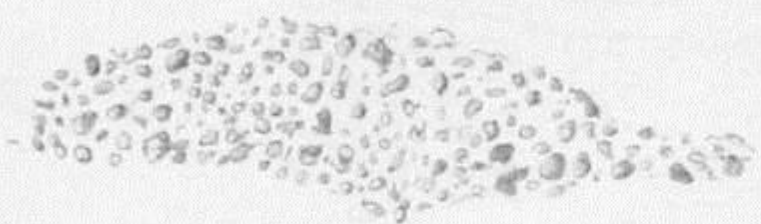



Fig. 2.

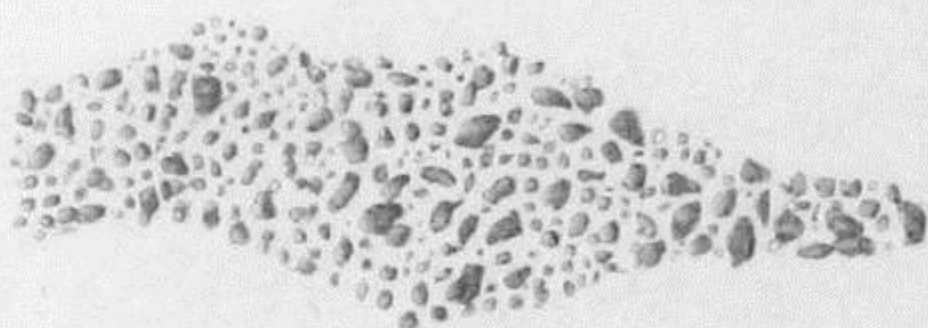



Fig. 3.

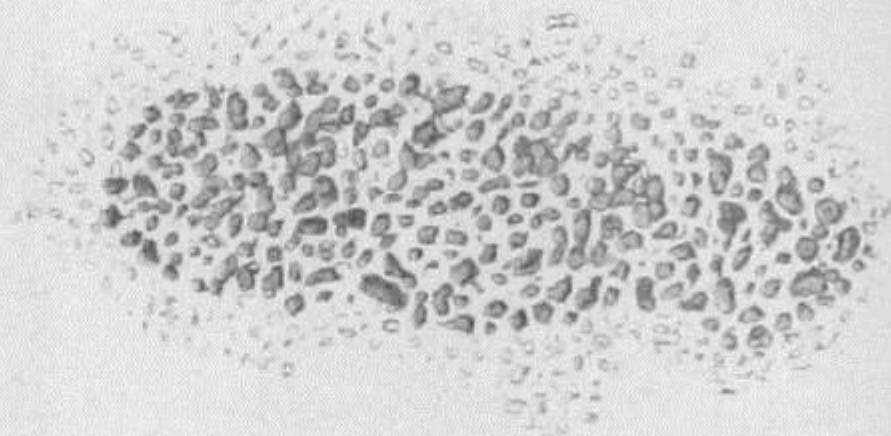



Fig. 4.

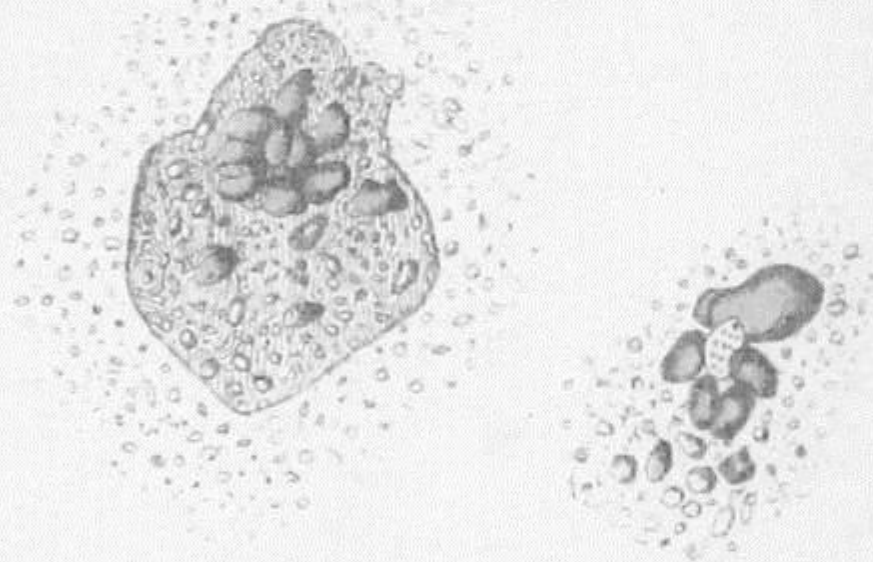



Fig. 5.

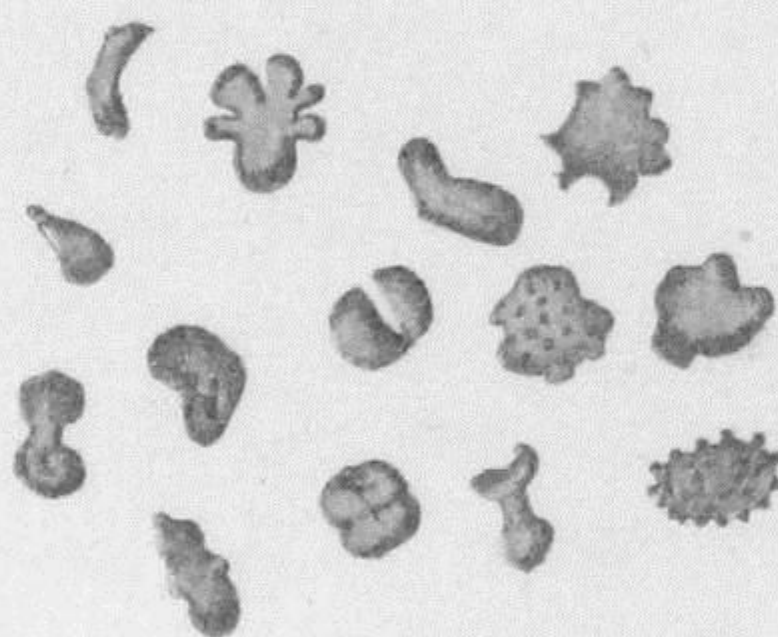



Fig. 6.

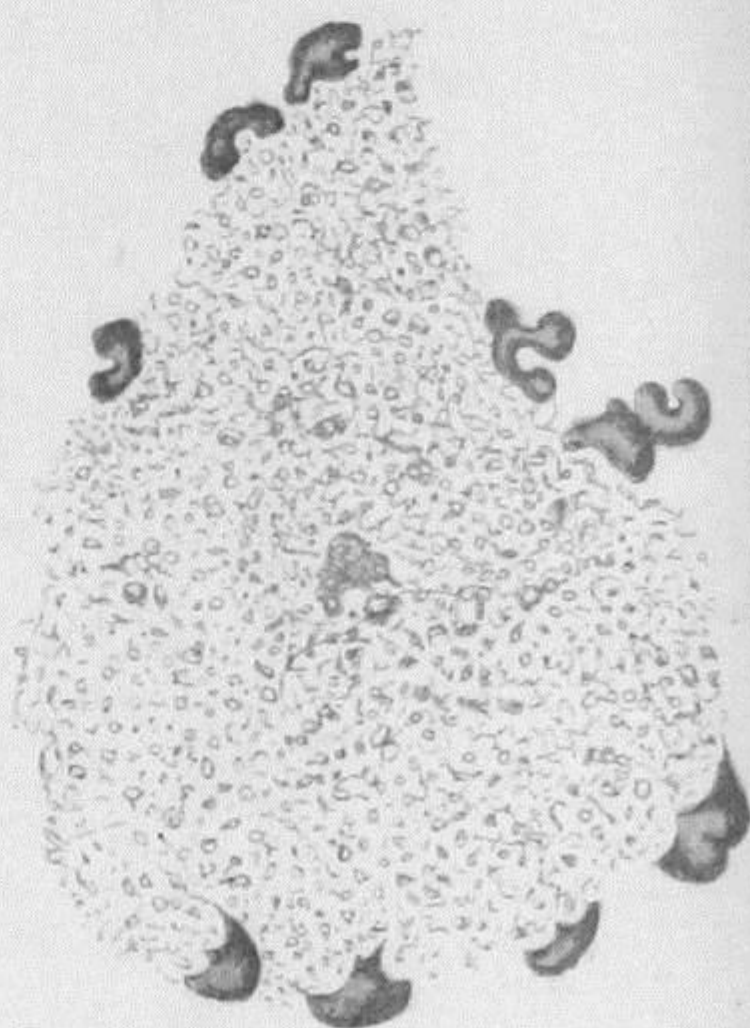



Fig. 7.

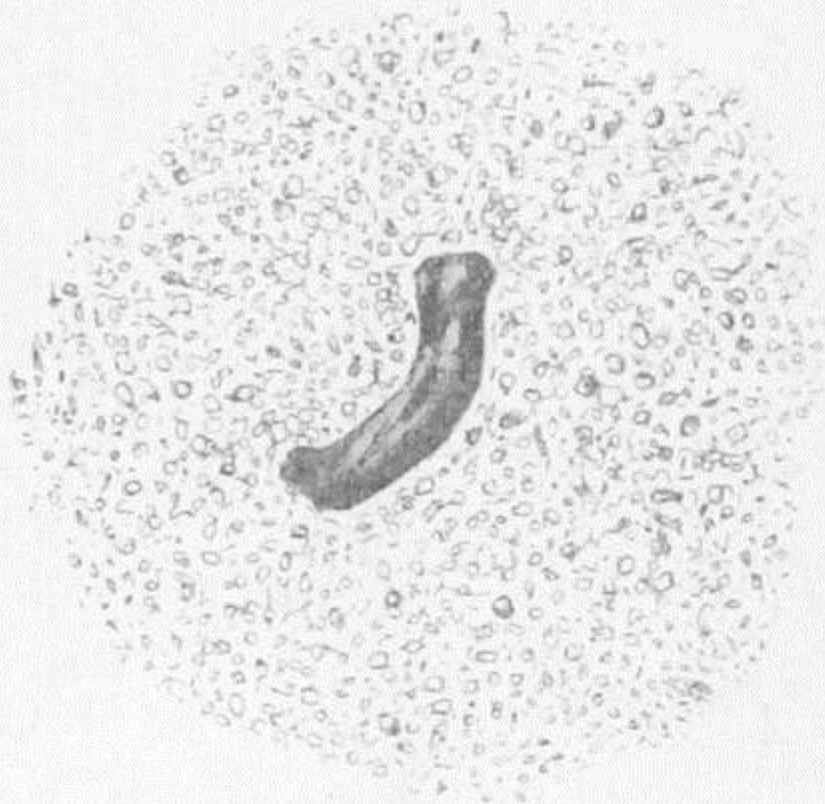



Fig. 8.

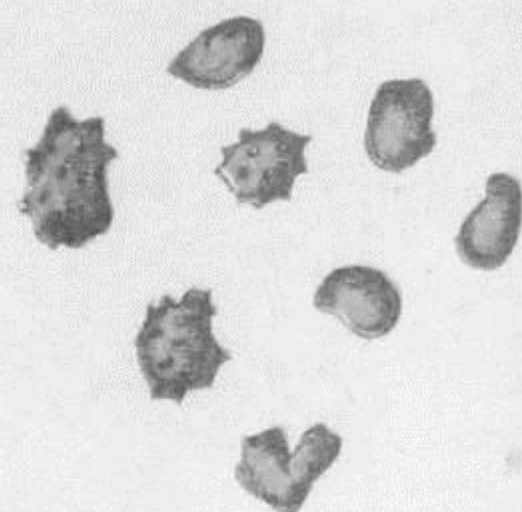
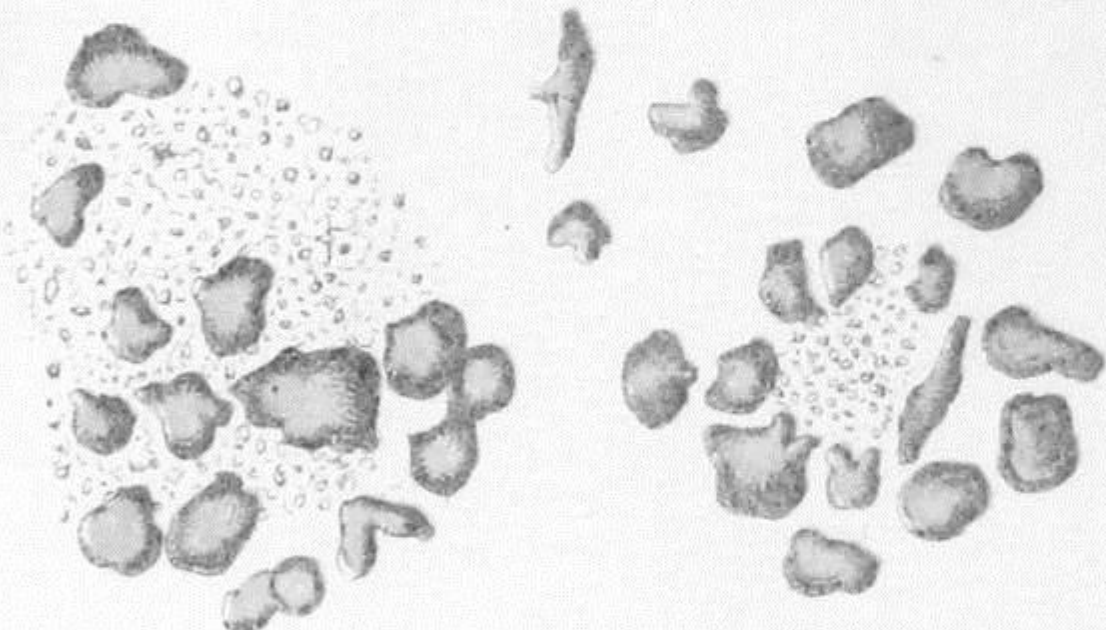
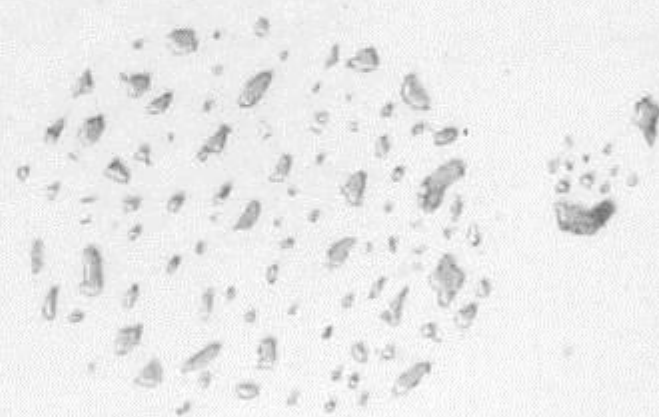
Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13

X 600 diametri.

Nessuna cosa degna di rilievo fu notata coll' esame attento dei visceri contenuti nel petto e nel ventre, e neppure ci venne fatto di osservare indizi d' anomala funzione dei centri nervosi. Il C.... è di buon umore, ha appetito, digerisce bene e non avrebbe voluto restare in letto. Ma per nostro consiglio s' indusse di leggeri a restarvi e noi potemmo convincerci, che, come nel Giovannini e nel Bertozzi, così in lui ogni patimento scompariva nel letto. Solo qualche rarissima volta l' orina emessa nel letto sembrava contener tracce d' albume e d' emoglobina, ma la reazione non era distinta a bastanza per poterlo affermare: il più delle volte invece poteva asserirsi ricisamente che nè l' uno, nè l' altra esistevano.

Convintici di questo, un giorno lo facemmo uscire dall' ospedale e lo mandammo nel magazzino, in cui soleva lavorare. Non erano scorse due ore, che già ritornava dentro: la temperatura era già salita a 39, 20, l' orina, che prima era perfettamente normale, conteneva in grandissima copia albume e sostanza colorante del sangue. L' esame microscopico non discoprì nel sedimento neppure un corpuscolo rosso, pochissimi frantumi di cilindri ed una grande abondanza di pigmento ematico in forma granulare, quale potete scorgere in questa figura (V. Tav. fig. 1, 2, 3, 4).

La diagnosi d' emoglobinuria da freddo non poteva dunque mettersi in dubbio. E siccome per le osservazioni già comunicatevi era reso probabile, che tutto l' accesso poteva svolgersi per solo un' eccitazione termica delle fibre nervoso dei piedi, così pensammo di provocarne la ripetizione immergendoli in acqua ben fredda. In tal modo avremmo potuto assistere a tutta l' evoluzione dell' accesso.

Forse potrebbe sembrare a taluno, che a noi non fosse stato lecito un tale sperimento. Quanto a me, io non sentii rimorso a promuovere un' altra volta quelle non gravi molestie, cui già il paziente era abituato da due mesi e delle quali non s' era fin allora doluto gran fatto; e ciò mi parve anche meglio giustificato dall' impossibilità, in cui eravamo di guarirlo in un subito, e dalla necessità di renderci un po' conto dello stato suo prima di prescrivergli una cura. Lasciammo dunque l' infermo in letto, gli ponemmo un termometro nell' interno della coscia destra, ch' egli tenne sempre lungi dall' altra, gli stringemmo moderatissimamente con fascie il terzo inferiore delle gambe per favorire la stasi e immergemmo i suoi piedi in acqua fredda, mentre tutto il corpo era benissimo coperto.

Eccovi un prospetto, da cui potrete farvi un'esatta idea di tutto l' accesso.

Ore	Tempera dell' as	Osservazioni Temperatura della sala 11.°
9 ant.	36,2	
11	36,4	
1,30 pom.		
1,35		
1,37		All' 1,32 s'immergono i piedi nell' acqua fredda. L' infermo si lamenta subito della sensazioue spiacevole, che prova. Da principio la temperatura dell' acqua era di circa 8°: in seguito non fu notata.
1,41		
1,45		
1,50		
1,55		
2		All' 1, 50 l' infermo diceva che la sensazione di freddo era di molto scemata.
2,5		
2,10		
2,15		Alle 2, 25 son tolte le fasce dalle gambe e i piedi dall' acqua.
2,20		
2,25		
2,42	36,8	Alle 3, 50 batte i denti e trema tutto pel brivido di freddo, che l' investe. Gli si mette sopra un' altra coperta. Le labbra e le orecchie sono cîanotiche: i piedi pallidi, ma di quel pallore, che fa scorgere sotto pelle un turchino scuro.
2,48	37	
2,50		
3		
3,3	37,6	
3;10	37,9	
3,20	38,3	Alle 5, 20 un sudore profuso si mostra sul capo e sul tronco, ma l' infermo si duole tuttavia di gran freddo ai piedi. Il sudore durò buona parte della notte, ma meno abbondante. Il C.... non avverte molestie alla regione renale.
3,30	38,5	
3,40	39	
3,50	39,2	
4	39,8	
4,10	40	
4,20	40,3	
4,30	40,6	Alle 6, 18 si tolgono i termometri per lasciare riposare l' infermo. La temperatura dell' ascella segnò alle 7 p. 39, 7 » 9 » 38, 2 » 11 » 37, 4 La notte successiva l' infermo dormì a lungo e placidamente, come al solito. Nè il giorno dopo offrì alcuna differenza dal suo stato consueto.
4,40	40,7	
4,50	40,8	
	40,5	
5,15		
5,30	40,2	
5,45	40,3	
6	40,1	
6,18	40	

Questa osservazione dimostra

1.° che l'accesso d'emoglobinuria può esser provocato dall'azione del freddo circoscritta ai piedi:

2.° che altre parti della superficie cutanea, in luogo di raffreddarsi contemporaneamente, si fanno sempre più calde in modo che la temperatura loro è appena inferiore a quella dell'ascella e che la estensione delle parti riscaldate sembra molto maggiore di quella delle fredde:

3.° che in conseguenza di ciò il riscaldarsi di tutto il corpo non può dipendere qui da diminuzione delle perdite di calorico, come fu dimostrato dal Prof. Winternitz per una febbre d' origine nervosa e di brevissima durata (1), qual' è pure questa degli affetti da emoglobinuria; ma dipende invece da un grave, rapido e poco durevole aumento della termogenesi:

4.° che il rimanere ancora freddissimi ì piedi quattr' ore dopo che la sottrazione di calorico da essi era cessata convalida la conclusione, che durante l'accesso il circolo è poco attivo, poichè con una temperatura del sangue così elevata, se il corso di esso fosse stato veloce, l'equilibrio termico del piede doveva ristabilirsi più presto, tanto più che l'infermo era molto ben coperto:

5.° che quindi è sempre più verisimile che la temperatura elevata delle altre parti della superficie cutanea non sia dovuta nè a quantità del sangue accresciuta, nè a rapidità maggiore del suo rinnovarsi, bensì a grande sviluppo di calorico nei

(1) Eine ungewöhnliche Fieberform, Wien. med. Presse, 1876, numeri 17 e 18.

tessuti sottostanti immediatamente alla superficie esaminata.

Conviene però confessare, che nel C.... la stasi non si mostra punto così grave e palese come nei primi due infermi da noi veduti. Anche in lui diminuisce alcun poco la quantità dell' orina ed aumenta il peso specifico di essa durante l' accesso, ma molto meno che nel Bertozzi e nel Giovannini. Anzi ci sarebbe a dubitare persino se l' aumento del peso specifico non dipenda in tutto dalla presenza dell' albumina e dell' emoglobina. Nel C.... inoltre non potemmo giammai verificare l' albuminuria scompagnata dall' emoglobinuria laddove nei primi due non solo la trovammo, ma vedemmo eziandio che il primo cambiamento non era costituito che da diminuzione d' acqua. In lui parimenti fecero quasi sempre difetto i cilindri renali e mancò d'ordinario il dolore ai lombi, ma fu per contro abbondantissima l' emoglobina. Anche in uno degl' infermi del Lichtheim sembra che il peso specifico dell' orina (per quanto se ne può giudicare delle poche analisi descritte) non aumentasse costantemente durante l' accesso. Dobbiamo dunque concludere, che la gravità dei disordini circolatori non è proporzionata sempre alla gravità dell' emoglobinuria e neppure degli altri fenomeni dell' accesso. Forse anche l' elevazione molto considerevole della temperatura centrale e il più forte riscaldamento della periferia non erano nel C.... senza relazione colle condizioni circolatorie meno lese e col disfacimento più abondante da globuli rossi. Finalmente non ci venne mai fatto in lui di avvertire aumento di volume nel fegato e nella milza; la qual cosa pare a me che sempre meglio conforti l' interpre-

tazione già data di quell' aumento. E per verità, se si volesse supporre che esso fosse in attenenza causale colla scomposizione dei corpuscoli e col processo febbrile e non con disordini circolatori, mancherebbe, a mio vedere, ogni maniera d' intendere come l' ingrandimento non si avverasse qui dove l' emoglobinuria e la febbre erano così notevoli e fosse al contrario considerevolissimo nel Giovannini e nel Bertozzi, in cui quei due fenomeni mostravansi invece tanto più miti.

Ma io voglio alla fine abbandonare questo discorso intorno ai fenomeni del calore, perchè mi tarda di giungere all' ultimo nostro problema e così por termine a questo studio, che a coloro, che sono *utilitari* anche nella scienza, non sembrerà neppure sempre opportuno.

Il meglio che per noi si potesse ci rendemmo ragione fin qui di tutt' i fenomeni presentati dai nostri infermi: ma come spiegarci l' emoglobinuria, ch' è quell' unico, che ancora ci resta a studiare? Avrebbe forse il freddo avuto il potere di rompere l' unione dello stroma colla sua emoglobina? Parlo del freddo innanzi tutto, perchè è nota la sua azione sui globuli rossi: d' altra parte non saprei imaginare quale altro agente fisico nei nostri pazienti si potesse concepire operativo della dissoluzione dell' emoglobina nel plasma.

Ma anche l' ipotesi del freddo non era molto verisimile. Sappiamo infatti che a produrre l' effetto voglionsi raffreddamenti dei globuli più forti di quello cui era da supporre che subissero entro ai vasi dei nostri infermi. Se nella superficie dei piedi s' aveva una temperatura di 15° o di 20°, il sangue, il quale, benchè lentamente, circolava per essi, do-

veva possederne una anche più elevata. Ora è noto che in una boccia tenuta immersa nell'acqua gelata il sangue può conservarsi in condizioni a bastanza normali, quand' anche vi sia mantenuto per quattro o cinque giorni: d' altra parte per ottenere la dissoluzione dell' emoglobina col metodo del Rollet è necessaria la ripetuta congelazione del sangue. Il Dott. Generali uccidendo delle rane col freddo non potè vedervi dopo morte globuli rossi alterati. Nondimeno volli fare parecchi esperimenti sui conigli, cui, dopo tagliato il pelo, tenni in ambiente freddissimo e talora anche coprii di ghiaccio per buona parte della loro superficie. E vidi che allorquando l'azione era intensa molto l'albuminuria e l' ematuria non facevano mai difetto. Però la proporzione del sangue contenuto nell' orina era sempre tenue, e nel sedimento si videro, ma non sempre, pochissimi globuli rossi molto piccoli. I reni di questi conigli furono trovati d'ordinario fortemente iperemici, mostrarono all' esame microscopico i globuli ben conservati e qualcuno di essi contenuto nei tuboli retti. Se oltre ai globuli rossi esistesse nell' orina anche emoglobina libera io non valsi a stabilire, ma certo i pochi fatti osservati bastavano a dimostrare, che l' azione del freddo non poteva spiegare l' emoglobinuria parosismale, perchè in essa la quantità dell' emoglobina è talvolta grandissima, l' azione refrigerante sempre molto più lieve e limitata a qualche parte, la presenza dei globuli nell' orina affatto straordinaria.

Un' altra supposizione poteva pur farsi ed era che la lunga influenza dell' acido carbonico sui globuli portasse l' uscita della loro materia colorante nel plasma. Ma anche per questa s' avevano già argo-

menti contrari e nei fatti sperimentali e nella quotidiana osservazione clinica, la quale dimostra che nei moltissimi processi morbosi, nei quali lo scambio gassoso del sangue è reso difficile e diventa quindi insufficiente, l' emoglobinuria manca. Pure, se si pone un coniglio in un' atmosfera ristretta, com' io feci più volte, in guisa che venga a morte dopo qualche ora per asfissia, il contenuto della vescica mostra presso che costante la presenza d' emoglobina. Questa nondimeno videsi appena in piccolissime tracce, se ricercata colla reazione dell' Heller: all' esame microscopico però non apparirono globuli rossi, bensì qualche rarissima zolla di pigmento sanguigno. Non oserei per questo asserire che qualche raro globulo non ci fosse. Nei reni modificazioni del tutto simili a quelle vedute per gli effetti del freddo: nessuna traccia di pigmento colorava le cellule epiteliali. Ma che che sia di ciò, certo è che anche questo risultamento è contrario alla supposizione, che ora esaminiamo: ed è contrario per ragioni, che sono molto simili a quelle, che or ora c' impedivano d' accettare come efficiente la causa perfrigerante. In ispecial modo è da considerare, che se l' osservazione si eseguiva prima che l' asfissia avesse fatto troppo grandi progressi, l' orina non conteneva nè albume, nè sangue. Ciò è pienamente conforme a quanto pure osservava lo Stockwis sui conigli, nei quali provocò un' asfissia non mortale collo stringimento della trachea (1).

Le due cause, che potevano sospettarsi valevoli della dissoluzione globulare, non erano dunque per

(1) Journal de Médecine de Bruxelles, 1867, sett. p. 210.

sè capaci di tanto. Ma dovremmo per questo reputarle anche inattive? Dovremmo abbandonare affatto ogni pensiero di esse? Se ciò facessimo, estenderemmo la nostra conclusione troppo più di quello, che i fatti ricordati comandano, chè l'essere una azione insufficiente alla produzione di un effetto non vuol punto dire che, coadiuvata da altri elementi eziologici, non possa farsi operativa dell'effetto medesimo. Oltr' a ciò, l'avere noi osservato nel Giovannini e nel Bertozzi che tra i fenomeni dell'accesso l'emoglobinuria si mostrava quando già la stasi e il raffreddamento si erano stabiliti da qualche tempo e che, di più, il grado di quella pareva tener alquanto ragione della intensità di questi era difficile l'allontanare del tutto l'idea d'una qualche dipendenza genetica tra quei fenomeni.

Laonde è mestieri esaminare, se per avventura l'unità del globulo rosso non potesse credersi offesa dall'influire contemporaneo e del freddo e dell'acido carbonico. Una tale domanda dovrebbe sembrare anche più ragionevole, se questi due agenti inducessero sui corpuscoli rossi modificazioni molto analoghe. Per qualcuna di esse infatti si rassomigliano: tale la proprietà comune ad entrambi di provocare in certe condizioni la formazione di cristalli d'emoglobina dentro al globulo stesso, come osservò già il Kühne (1). Tuttavolta differiscono per altri rispetti: così l'azione del freddo fa ingrandire i globuli laddove quella dell'acido carbonico li rimpicciolisce (Virchow, Manassein). Sarebbe dunque ben difficile il rispondere al quesito, se ci mancasse modo di valutare direttamen-

---

(1) Das Vorkommen und die Ausscheidung des Hämoglobin's aus dem Blute, Virchow's Archiv, 1865, pag. 425 e ss.

te l' effetto composto dei due agenti: ma per buona ventura il modo c' è dato dagli esperimenti poc' anzi rammentati. Tenendo un coniglio con due vesciche di ghiaccio legate sul dorso se ne procura la morte in poche ore, causa il grave raffreddamento del corpo: e tra per la soverchia azione di questo sul centro respiratorio, sul vaso-motorio e sul cuore, tra per il peso stesso del ghiaccio sopra al torace, l' animale finisce con fenomeni di rallentamento grave nel respiro e nel circolo. Qui pertanto i due agenti cooperavano ad un tempo; eppure l' emoglobinuria o mancava affatto o esisteva in misura insufficiente a dar conto del fenomeno, tale quale si presentava nei nostri infermi.

Ma sarà per tanto da concludere, che anche l'azione sommata di queste due cagioni non sia in verun' attinenza col prodursi del fenomeno, che dovremmo interpretare? Certo che no, giacchè, come vi ripetei le mille volte, allorquando si cerca di spiegare un fatto morboso mediante fatti normali già noti, incontra spessissimo di poterlo chiarire in parte, ma non in tutto. E la ragione è che il processo morboso induce condizioni, che per necessità differiscono più o meno da quelle dello stato sano: la interpretazione allora torna fino a quel punto del fenomeno, che è in condizioni fisiologiche: laddove queste cominciano invece ad essere insolite, non si può più, com' è chiaro, applicare senz'alcuna modificazione i fatti normali. Quindi, se l' azione combinata del freddo e dell' acido carbonico non vale a produrre nel coniglio sano l' emoglobinuria colle qualità, che noi verificammo negl' infermi, *non segue punto*, che eziandio in questi quell' azione combinata debba essere incapace a generare l' effetto.

Tale considerazione, vel dico aperto, mi è assai confortante in questo momento, perchè, toltoci per la nostra indagine il diritto di calcolare su quell' azione composta, io non saprei più a che pensare; e in vero, fuori di quei due agenti fisico-chimici non era dato di trovare neppure una congettura per tutti quegli altri moltissimi, che oramai si scoprirono e si vanno scoprendo ogni giorno, come capaci di produrre l' effetto di dissolvere l' emoglobina del corpuscolo sanguigno.

Laonde o bisogna rinunciare alla spiegazione del fatto o bisogna chiamarne in colpa un terzo elemento causale, in forza di cui quei due agenti, che sono insufficienti in condizioni ordinarie, diventavano maggiormente operativi. Ora perchè mai dovremmo rinunciare alla spiegazioue del fatto, se siamo perfettamente nel vero attribuendo allo stato morboso questo terzo elemento, ch' è necessario alla intelligenza del fenomeno?

Vero è pure che noi non potremo giungere a determinare con precisione in che l' alterazione morbosa consiste, ma con tutto ciò la discussione, che andiam facendo, ci ha procurato finora questo non lieve profitto di poter sicuri affermare, che *non tutto il processo morboso sta nell' anormale funzione dei centri dell' azione vaso-motrice.* Infatti solo per essa non dovrebbero esser mutate le proprietà chimiche del sangue e quindi i due agenti tante volte ricordati non potrebbero operare su di quello effetti diversi dai soliti a prodursi in un sangue normalmente costituito: dunque (ed ecco una seconda ed importante conseguenza scaturita dalla nostra lunga disamina patogenetica) *un secondo fatto morboso doveva consistere in un' anomalia di composizione*

del sangue, poichè, se non si ammettesse questa, seguirebbe che l'emoglobinuria dei nostri pazienti avveniva *senza causa sufficiente*. Che se a taluno piacesse obiettare, che ce ne poteva pur essere altra a noi ignota, che cosa mai significherebbe questo, se non per l'appunto ciò che io sostengo? Infatti sarebbe, a mio giudizio, quasi un cercar l'impossibile il pensare che questa ignota potenza venisse dagli agenti esteriori, perchè era troppo evidente che gl'infermi portavano con sè e dentro di sè la ragione della loro emoglobinuria: ora, dimostrato che questa non poteva assolutamente avvenire solo per quelle due cagioni occasionali unicamente esistenti, ove il sangue fosse stato normale, forza è concludere che questo non era più tale.

Ma un argomento anche più diretto ci fu fornito dall'esame stesso del sangue tratto dall'infermo, onde vi ho narrato poc' anzi la storia. Voi già sapete che, trattandosi del sangue, prove di questa specie non sono mai troppo agevoli. L'esame microscopico di questo liquido, ancorchè fatto durante l'accesso e su gocce di esso prese dalle parti fredde e cianotiche, non ci aveva dapprima soccorso in nulla. Una volta tentammo nel Giovannini un' analisi diretta mediante un piccolo salasso, ma l'esperienza non riuscì; nè c' era consentito di ripeterla, perchè lo stato misero di quell' organismo vietava di sottrargli anche non grandi quantità di sangue. Nondimeno vi prego di considerare che le condizioni del fenomeno clinico erano a noi sembrate così precise, che credemmo di dover sostenere ricisamente quella conclusione anche prima che ci fosse stata concessa l'opportunità della riprova diretta. E, di grazia, vedere in un uomo seguire al-

l'azione del freddo un rallentamento del circolo e succedere costantemente e propoporzionarsi a questo un' emoglobinuria, non vi pare che sia cosa da simigliar di molto ad uno sperimento? E il freddo e l'acido carbonico accumulato, che spiegano sul sangue tuttavia contenuto e circolante nei vasi la loro concorde azione contro all' unità del globulo rosso, non potrebbero almeno risvegliare in voi l' idea di alcuni reagenti, che il Chimico cimenta sul sangue estratto dall' animale? La conseguenza seguiva dunque così immediata e per logica così rigorosa alle premesse cliniche e sperimentali da noi poste a base del ragionamento, che la nostra induzione mi parve proprio ineluttabile. Di vero, senza questo legittimo indurre dai fatti, a che si ridurrebbe mai l' umano sapere? Mossi da tale persuasione giungemmo anzi a consigliare al Bertozzi una cura, che in breve l' ebbe risanato dopo ch' egli ne aveva invano tentate molte altre per parecchi anni: novella prova dell' utilità pratica, che può inaspettatamente scaturire da una discussione teoretica, che a primo sguardo parrebbe affatto oziosa.

Difficilissimo però, anzi impossibile fu ed è tuttavia il risolvere appieno quest' altro problema: *in che consiste specialmente l' alterazione del sangue?*

Qui davvero, o Signori, troviamo ombre e buio da tutte le parti: è perfino arduo il concepire un' ipotesi. Badate bene però: quest' ignoranza non comincia mica al letto dell' infermo; l' origine sua risale anzi fino al laboratorio del Chimico. È chiaro che per sapere come avvenga, che l' emoglobina abandoni lo stroma globulare, sarebbe d' uopo conoscere in che maniera queste due sostanze restano unite, finchè perdurano le condizioni fisiologiche.

Ed invece? Quindici anni or sono, il Kühne scriveva (1). « Io confesso, che il fissarsi delle soluzioni colorate nelle sostanze solide è nel più dei casi un processo oscuro: ciò tuttavolta non può trattenerci dal figurarci che il coloramento dello stroma globulare avvenga a un dì presso come il coloramento delle fibre del lino in una soluzione di fucsina ». Oggi un altro Chimico illustre pensa (2) piuttosto « che ciò che si dice stroma globulare non preesista nel corpuscolo, ma vi sorga solo dopo l' azione dell' acqua o di altre sostanze ». Tutti i numerosi corpi, che l' industria de' Chimici ha svelato esistere nel corpuscolo rosso, non sono verisimilmente che prodotti della *dissociazione* de' composti preesistenti e tuttora ignoti. Con una conoscenza così manchevole dello stato normale sarebbe forse sperabile di scoprire il meccanismo intimo, onde l' emoglobina lascia lo stroma in casi di malattia? No per certo: e quindi è forza rinunciare per ora a comprendere il fenomeno nelle sue cause elementari e vedere almeno di scoprire qualche fatto lontano, che sia come l' ultimo anello della lunga e sconosciuta catena, cui quel fenomeno elementare è legato.

Voi sapete certamente, che la ricerca delle alterazioni patologiche del sangue è da non molto risalita in grandissimo onore, nè sono scarse le osservazioni, che già posero in fermo molteplici maniere d' ammalare di esso: dove numerosisimi i

---

(1) Loco citato, pag. 427.

(2) Hoppe-Seyler, Phys. Chemie, III Theil, Berlin 1879, pag. 372.

corpuscoli bianchi e diminuiti i rossi, dove solamente in difetto quest' ultimi: dove i globuli rossi cangiati soltanto per numero, dove invece anche modificati: qui più grossi e più pallidi, là più piccoli, più rotondi, più colorati, talora anche nucleati. Questi fatti nondimeno illuminano ben poco il punto più oscuro della patogenesi, che andiamo investigando; che anzi è quasi da sorprendere come in casi, in cui il microscopico disvela pure notevolissime alterazioni del corpuscolo rosso, non sia più frequente, che l' unità di esso si rompa. Per esempio, quel gruppo d' anemie, che oggi corre col nome di *perniciose progressive*, offre alterati i corpuscoli rossi nella forma, nel volume, nella colorazione e anche nella posizione reciproca, tanto che difficilmente veggonsi riuniti in rotoli: eppure sopra 143 casi raccolti dall' Eichhorst neppure una volta fu notata, a quel che pare, l' emoglobinuria (1). Nell' avvelenamento per clorato di potassa l' aspetto del sangue sorprende l' osservatore per una colorazione scura come di cioccolata. Tale colorazione non si modifica nemmeno quando s' esponga il liquido all' azione dell' aria e pare certo dipenda dal trasformarsi in metemoglobina l' emoglobina dei corpuscoli. Questi veggonsi rigonfi, gelatinosi e vischiosi. Nell' orina poi si osservano molti globuli sformati e frantumati (vera ematuria), ma non materia colorante libera (2). È poi noto da molto più tempo come nella *melanemia* trovinsi non solo globuli rimpic-

---

(1) Die progressive perniziöse Anämie, Leipzig, 1878.
(2) Marchand, Virchow' s Archiv, Bd. 77, Hest 3.

cioliti e sformati, ma anche il particolare pigmento, da cui la malattia ebbe nome; con tutto ciò l'emoglobinuria manca.

Non crediate però che non ci sieno esempi di grave alterazione corpuscolare con emoglobinuria vera. Ponfick seppe sorprendere globuli sformati e moribondi, ma tuttora circolanti entro ai vasi in animali resi emoglobinurici per bruciature della pelle o per trasfusione di sangue eterogeneo. E recentissimamente il Dott. Neisser osservò del pari *un' emoglobinuria tipica* per avvelenamento di acido pirogallico (1). Alla necroscopia egli vide il sangue di un color rosso scuro sporco e sotto il microscopio globuli rossi e bianchi ben conservati, ma insieme con questi moltissimi stromi affatto scolorati e numerosi frantumi di corpuscoli rossi. Ma non solo in fatti sperimentali questa coincidenza d'alterazioni visibili dei globuli coll'emoglobinuria fu dimostrata, ma anche in fatti puramente clinici. Il Dott. Winckel osservava testè una forma di malattia d'aspetto epidemico, propria dei bambini neonati e non ancora descritta prima di lui (2). I tratti più rilevanti, che si osservarono nei sintomi, furono la cianosi, l'itterizia e l'emoglobinuria: da che appunto il Winckel fu condotto a denominarla « Cyanosis icterica afebrilis cum haemoglobinuria ». In questa denominazione sono, come comprendete, indicati tre sintomi, che formano parte importantissima dei

---

(1) Zeitschrift f. Klin. Med. Bd. 1, Heft. 1.

(2) Ueber eine bisher nicht beschriebene Krankheit der Neugeborenen, Sep. Abd. aus der « Deust. Med. Wochenschrift » N. 33, 1879.

fenomeni clinici anche della malattia da noi studiata. E al Dott. Winckel venne fatto di scorgere nel cadavere una forte granulazione dei corpuscoli rossi, il loro ingrandimento fino a tre o quattro volte al dì sopra del normale, alcuni granuli in vivo movimento nuotanti nel plasma, un numero maggiore delle cellule bianche.

Ma esistono per contro anche esempi d'emoglobinurie, nelle quali i globuli mostraronsi all'occhio poco o punto cangiati. Il Dott. Generali vide trapassare nell'orina molta materia colorante del sangue in un avvelenato per acido solforico e, quantunque la morte avvenisse entro dodici ore, i corpuscoli non si videro alterati (1). Ed anche per glicerina iniettata sotto la pelle s'ha emoglobinuria senza che i globuli circolanti mostrino alcuna forma anomala (2).

Nessuna relazione costante può dunque riconoscersi tra questi due fenomeni: vi sono alterazioni morfologiche dei corpuscoli con emoglobinuria e senza di questa e per converso emoglobinurie con visibili lesioni dei globuli e senza di queste. È però assai verisimile che il numero delle ultime andrà diminuendo col farsi più frequenti ed esatte le indagini. Così almeno è occorso a noi medesimi. Nella letteratura, che ho potuto consultare, non m'è venuto fatto di trovare neppure un'osservazione, che dimostrasse in maniera diretta il cangiamento del sangue negl'infermi d'emoglobinuria

---

(1) Il globulo rosso del sangue. Modena 1877, pag. 53.

(2) Eckhard 's Beiträge, VIII Bd., 3 Heft. Ueber die Art. wie das Glycerin Hämoglobinurie macht. pag. 172-173.

da freddo; ed anche a noi non era riuscito di verificarlo nei nostri primi pazienti. Siamo stati però più avventurosi nell' ultimo, di cui v' ho narrato or ora la storia e di cui adesso vi dirò il seguito.

Era facile imaginare che il numero dei globuli rossi fosse molto diminuito, nondimeno la diminuzione da noi riscontrata fu anche maggiore di quel che si sarebbe creduto: in parecchi saggi fatti in diversi giorni col conta-globuli del Malassez non si raggiunse mai la cifra d' un milione per ogni millimetro cubico. Del pari l' emocromometro del Quincke dimostrò la quantità dell' emoglobina essere molto minore del solito.

Ma le medesime cose possono vedersi in molte altre anemie. Un fatto più importante fu invece questo: il giorno, che il C.... uscì per due ore dalla Clinica e tornò coll' accesso già sviluppato, gli facemmo un piccolo salasso: ricevemmo il sangue direttamente in alcune provette graduate: di queste una fu messa in acqua a 5°, un' altra in acqua a 54°, altre due furono lasciate alla temperatura ordinaria, una finalmente fu immersa in acqua, quale si trovava in sala. Il sangue contenuto nelle provette coagulò differentemente: quello posto nell'acqua a 54° prese un color nerastro e separò pochissimo siero, quello dell' acqua fredda non cangiò colore, ma dette anch' esso poco siero: le altre tre provette ne dettero una quantità molto maggiore. Ma ciò che più monta si è che *tutt' e cinque le provette dettero un siero tinto fortemente in rosso.* Nel siero preso dal sangue riscaldato si videro alcuni globuli, ma neppur uno in quello preso dal sangue messo in un' acqua a 5°. Ciò confermava dunque quanto nella lezione passata, benchè ancora sprovvi-

sto della riprova, m'ingegnai di persuadervi, cioè che la dissoluzione dell' emoglobina avviene non già nei reni, ma entro ai vasi. E in questo proposito lasciatemi anche richiamare la vostra attenzione sulla reazione *neutra* dell' orina del C.... allorchè in lui l' accesso toccava il culmine: spero che voi ricorderete che nella passata lezione prendemmo in esame una teoria dell' emoglobinuria fondata sulla presenza d' un acido nell' orina, il quale disciogliesse i globuli pervenutivi: la nostra osservazione dimostra quella ipotesi doppiamente errata, perchè i globuli si disfanno già dentro ai vasi e perchè l' orina ha reazione neutra (1).

Il giorno medesimo, che il C.... si presentò alla consultazione, iniziammo le ricerche microscopiche del sangue. Eccovi che cosa fu scritto: il sangue estratto dall' orecchio destro (vi rammento che l'infermo era sotto un modico accesso e che le orecchie erano alquanto cianotiche) ha un colore piuttosto cupo. Se ne fa un preparato colla maggior sollecitudine senz' aggiunta d' alcun liquido. Si nota che i globuli

---

(1) Mentre sto rivedendo le stampe di questa lezione mi giunge un lavoro del Dott. Rosenbach di Breslavia (Berl. klin. Wochenscrift, 1880, n. 10 e 11) nel quale si sostiene da capo, benchè con argomenti diversi, che l' origine della emoglobinuria da freddo debba essere primitivamente nei reni. Il Dott. Rosenbach non potè vedere globuli sformati, nè s' addette, come tutt' i suoi predecessori, del disordine circolatorio. Ond' è chiaro che, investigando senza queste due importantissime cognizioni la genesi dell' emoglobinuria, la conseguenza dedotta doveva essere per necessità molto differente dalla nostra e, s' io non erro alla grossa, non conforme al vero.

rossi non si dispongono punto in rotoli: molti di questi appariscono affatto normali e si conservano tali anche dopo molti minuti: altri però offrono forme irregolari; qualcuno ha i contorni spinosi, qualche altro un' intaccatura così profonda che, vedendolo, si pensa subito ad una prossima divisione: ce n' è anche con un grande prolungamento, che dà al globulo l' aspetto d' una boccia: tutti ben coloriti. In ogni campo da 3 a 5 corpuscoli molto piccoli. Nessun granulo di pigmento. Sei od otto corpuscoli bianchi per campo, molto granulosi; qualcuno si direbbe più grande del normale. Qna e là isole di granulazioni bianche.

Il sangue preso dall' indice della mano sinistra ha un colore più chiaro, i suoi globuli rossi mostrano maggior tendenza a riunirsi in rotoli. Anche qui molti appariscono normali, ma ce ne ha qualcuno foggiato a bisaccia, a pessario e a biscotto: rarissima però la forma di boccia: mancano poi del tutto i corpuscoli a contorni spinosi e quelli con intaccature profonde, i microciti e le granulazioni bianche. I globuli bianchi sono solo 2 o 4 per campo e non granulosi.

I medesimi fatti furono confermati negli esami eseguiti durante gli accessi seguenti. Non era dubbio che queste forme anomale fossero effetto di malattia e non di soverchia evaporazione del preparato o d' altra causa esteriore, perchè per evitar queste ponemmo ogni maggior diligenza e perchè il sangue degli altri infermi non offriva le medesime apparenze. Quello del C.... invece non solo mostrava le forme anomale durante gli accessi, ma anche negl' intervalli: in questi però tanto il numero dei corpuscoli alterati, quanto il modo del-

l' alterazione erano molto minori. Nella Fig. 5.ª potete vedere alcuni di questi corpuscoli raccolti da tre campi microscopici in un giorno d' accesso: il sangue era stato preso dall' orecchio.

Quando poi la deformazione era anche più progredita, i globuli erano affatto irriconoscibili. La Fig. 6.ª rappresenta un campo microscopico, del quale furono disegnate le forme più innormali tralasciando le altre. Il sangue fu preso dal pollice del piede destro il giorno, che, come v' ho detto poco fa, l' infermo ebbe l' accesso provocato per immersione dei piedi in acqua fredda. Voi vedete i globuli rossi grandemente deformati contornare una area di granulazioni grigiastre finissime: nel mezzo di queste un gruppo più scuro: sarà esso forse un globulo bianco in via di disfarsi? L' aver notato che i leucociti offrivano apparenza normale dove l' emazie mostravano le minori anomalie e l' esser quelli invece molto granulosi là dove le forme dei corpuscoli rossi erano maggiormente alterate farebbe sospettare, che anche i globuli bianchi partecipassero al processo della emoglobinuria. Ma questi fatti sono tuttora insufficienti ad una conclusione sicura.

Eccovi poi nella Fig. 7.ª un altro campo microscopico, da cui non furono disegnate che una forma centrale colorata e le granulazioui, che la contornavano.

Anche questa fu trovata nel sangue estratto dal piede il giorno medesimo dell' accesso da noi provocato. In quell' ammasso centrale non c' è ricordo di corpuscoli rossi che nel colore: sarebbero per avventura molti di essi disposti a rotolo e fusi insieme? Non parmi lecito di risolvere il quesito e per buona sorte a noi poco monta in questo momento.

A me premeva invece assai più di mettere al cimento sperimentale il nostro concetto patogenetico intorno alla parte, che il freddo e l' accumulo dell' acido carbonico dovevano avere nel disfacimento dei globuli. L' aver veduto che durante l' accesso le forme anomale crescevano di numero e di gravità e che queste tanto più apparivano quanto più la parte, ond' era tolto il sangue, era fredda e turchiniccia, convalidava la nostra maniera d'intendere il fenomeno. Ma si poteva sempre dubitare che il trovar riuniti in qualche punto del corpo i gradi massimi del freddo, del color turchiniccio e delle deformazioni globulari non fosse che un effetto coincidente o multiplo di altra cagione comune, piuttosto che ammettere la deformazione maggiore dei globuli essere opera secondaria del freddo e dell' acido carbonico. La supposta cagione comune però non si faceva valevole che durante l' accesso: a risolvere dunque il dubbio conveniva fare agire il freddo e l' acido carbonico accumulato sui globuli stessi, ma allorchè l' infermo non pativa l' accesso. Pensai quindi di limitare a piccolissima superficie del corpo l' azione perfrigerante e nessuna parte s' offriva a questo più acconcia dell' orecchio. Quest' azione, come sapete, eccita dapprima la contrazione delle arteriole, ma, se perdura troppo, reca l' effetto opposto: allora la deficiente contrazione di esse è coadiuvata dal restringersi delle venuzze, che viene lento, ma persiste più a lungo, e dall'influenza, che il freddo esercita direttamente sulla circolazione capillare. Ciò conduce ad una stasi locale, che si fa palese per quel color turchiniccio, che si osserva nella parte fortemente raffreddata.

Il mio timore era che anche una perfrigerazione

così circoscritta valesse a produrre la stasi diffusa e insorgesse per essa l'accesso solito. Noi avevamo già rilevato che, quantunque nel C.... i fenomeni circolatori fossero meno gravi che negli altri due infermi già osservati, pure era in lui molto più notevole la facilità della dissoluzione globulare. Il giorno che conducemmo l'infermo nell'anfiteatro clinico bastò l'averlo scoperto per il non lungo esame, che dovè farsene, perchè nell'orina poco dopo emessa esistessero traccie d'emoglobina e d'albume.

Procedemmo nondimeno allo sperimento e ci riuscì: l'emoglobinuria non venne, ma i globuli si disfecero certamente. Per convincervene osservate le figure 8.ª e 9.ª. La Fig. 8.ª rappresenta tutt'i globuli anomali riscontrati in un campo prima dell'applicazione del freddo all'orecchio: la Fig. 9.ª invece mostra le forme più alterate, che si videro dopo l'applicazione del freddo. Non accade neppure che vi dica che il sangue fu preso sempre dal medesimo orecchio, mentre l'infermo stavasene ben coperto nel letto; l'applicazione del freddo fu prolungata in modo da portar la cianosi.

Per togliere anche meglio il dubbio che questo fatto fosse per avventura un fenomeno indipendente dalla malattia ripetemmo lo sperimento sopra un uomo, ch'era nella sala come sospetto di simulazione d'epilessia. Quivi anzi l'azione del freddo fu protratta del doppio e, poichè il color turchiniccio non appariva, fu alla fine stretto il padiglione dell'orecchio con un laccio per render più difficile il circolo venoso: ma con tutto ciò non fu veduto nessun corpuscolo, neppur uno, che non fosse *perfettamente tipico*. E una prova consimile ci fu data eziandio dalla mano del C.... Fu presa, mentr'egli era in letto, una goccia

di sangue dall' indice e disegnati da un campo microscopico proveniente da quella i globuli, che potete vedere nella Fig. 10.ª: essi rappresentano tutte le forme anomale, che fu dato scoprirvi: allora fu invitato l' infermo a tenere immersa la medesima mano, onde il sangue era stato estratto, in acqua ben fredda: dopo un quarto d' ora si rifece alla maniera stessa un altro preparato e da un sol campo furono del pari disegnati i corpuscoli, che vedete raffigurati al N. 11 della tavola. Lo sguardo anche più disattento vi scorgerebbe immantinenti che le forme alterate avevano subìto un notevolissimo aumento di numero e di gravità. Il giorno medesimo ripetemmo l' azione del freddo anche sull' orecchio: nella Fig. 12.ª vedete le forme maggiormente alterate, che apparvero in un campo prima dello sperimento. Dopo di esso si rividero forme eguali a quelle della Fig. 11.ª, che non furono disegnate: ma inoltre apparvero granuli finissimi e colorati. La Fig. 13.ª rappresenta quelli, che si trovarono in tre campi successivi.

Non occorreva dunque provocare l' intero accesso per vedere i corpuscoli disfarsi: bastava sottometterli agli agenti, che avevamo già sospettato cagione occasionale del loro disfacimento, per riprodurre in una piccola provincia del corpo quei fatti medesimi, che nell' accesso, avvenendo in parti molto più estese, producevano per necessità fisiologica l' emoglobinuria. Questo fenomeno doveva mancare quando noi promuovevamo in piccola misura la dissoluzione globulare, perchè quella modica quantità di pigmento sanguigno o trapassava nei tessuti coi globuli bianchi, che forse se ne caricavano, od era usato a generare le materie coloranti o come che

sia messo a profitto dall' organismo: per contro, ad accesso completo la quantità era tale che, come vedemmo nella passata lezione, una buona parte doveva trapassare immutata nell' orina. Anzi nel C... fu anche veduto quel che avviene nell' emoglobinurie sperimentali gravi: l' emoglobina disciolta era tanta, che qualche volta ne passava anche una parte nell' interno dell' intestino.

Queste osservazioni però sono anche più che una semplice conferma dei fatti già da noi stabiliti mediante l' induzione: innanzi tutto esse mostrano in modo sperimentale che la dissoluzione dell' emoglobina non avviene nell' orina, bensì entro ai vasi; che il sangue non si trova più in condizioni normali; che la causa occasionale del separarsi la materia colorante dallo stroma dei corpuscoli sta nell' azione del freddo e fors' anche in quella dell' acido carbonico sopra di essi. Ma, s' io non erro, esse accennano inoltre qualcosa di più preciso intorno alla genesi di questi fenomeni.

Ogni volta che noi vediamo scomporsi abbondantemente i corpuscoli colorati possiamo supporre che la causa di quésta soverchia scomposizione agisca primitivamente nel composto corpuscolare o nella costituzione del plasma. Se un agente penetra nel sangue può ledere direttamente la sostanza del globulo; così è probabile che facciano gli acidi biliari, l' idrogeno arsenicale, l' acido pirogallico ecc.; oppure esso modifica la composizione del plasma in modo che, cangiando le relazioni osmotiche tra questo e il delicatissimo composto corpuscolare, i globuli si disfanno. In tal guisa avviene che i globuli d' un animale, quando siano introdotti nel sistema circolatorio d' un altro di *specie differente*, come

appunto quelli d' agnello nell' uomo, si vedono disfarsi, perchè non possono vivere in un plasma ad essi eterogeneo; per un' azione consimile anche la glicerina produce nei corpuscoli dell' animale, cui è iniettata, il medesimo effetto. Il Dott. Schwahn vide infatti questo fenomeno sulle prime meraviglioso, che un' identica quantita di glicerina porta l' emoglobinuria, se è iniettata sotto la cute; non la porta altrimenti, se è per via diretta introdotta nella vena giugulare. La ragione di ciò fu scoperta nella quantità di sostanze, specialmente solfati e cloruri, che la glicerina messa sotto la cute sottrae per diffusione al plasma del sangue, laddove quella direttamente introdotta in esso, non potendo operare la sottrazione di materiali così importanti alla vita regolare dei globuli, li lascia sopravvivere immuni (1).

Nei nostri infermi questa seconda maniera di concepire la dissoluzione globulare era troppo inverisimile. E per verità lo sperimento fatto sull'orecchio parmi quasi inconciliabile colla ipotesi d'una alterazione del plasma: allorquando l'accesso era completo si poteva ben supporre che il grave rallentamento di circolo in tutti gli organi portasse alla fine una modificazione nella composizione del plasma: ma quando invece coll'artificio sperimentale potemmo ottenere che tutto l' accesso restasse limitato all' orecchio, egli era troppo difficile l' imaginare che una stasi così circoscritta, restando immutato il circolo generale, fosse sufficiente a portare tanto rapida e tanto grave conseguenza su quel

(1) V. Eckhart's Beiträge, Bd. VIII, l. c.

poco plasma, che andava rinnovandosi di continuo e con composizione normale nell'orecchio medesimo. Eppure noi osservammo appunto lì le alterazioni maggiori del corpuscolo da vederlo perfino ridotto in minutissimi granuli!

Ma dicendo che il plasma era normalmente composto non pretendo già dire che i suoi componenti fossero proprio nelle proporzioni più fisiologiche, poichè è difficile imaginare alterati i corpuscoli senza che ne venga al plasma, in cui vivono, alcuna modificazione. Certo è però che questo era tale, che nelle condizioni ordinarie non valeva a dissolvere l'emoglobina; e poichè la composizione del globulo rosso è senza confronto meno resistente, più delicata, più instabile di quella del plasma, è molto ragionevole il pensare, che la rapida azione del freddo sul sangue trascorrente per l'orecchio si dispiegasse in modo diretto sul composto corpuscolare medesimo. Questa conclusione parmi inoltre avvalorata dal fatto che di stromi scolorati non se ne videro mai durante l'accesso, e solo due volte ne venne sott'occhio uno guardando nel capillare dell'apparecchio del Malassez, allorchè si stava contando i globuli estratti in un momento, nel quale l'infermo non era colto dall'accesso. La mancanza di quegli stromi scolorati e la presenza di quei finissimi granuli rossi farebbero anzi pensare, che la sostanza globulare intera restasse disfatta più tosto che la sua emoglobina sola fosse diffusa nel plasma, come abbiam detto fin qui usando il linguaggio comune; la metamorfosi dissolutiva parrebbe cioè avvenire intera nel globulo, perchè non è manifesta alcuna cooperazione del plasma.

Se per tanto oltre all'azione del freddo e del-

l' acido carbonico bisognava ammettere come coefficiente al disfacimento globulare un altro elemento causale, che fosse proprio del sangue, il *locus minoris resistentiae* non poteva essere che lo stesso composto corpuscolare: e giacchè prima abbiamo veduto che l' organismo di tali malati non riceveva dal di fuori nel momento dell' accesso, sì bene portava continuamente e in sè medesimo la causa di tanta e così peculiare caducità dei globuli rossi, bisognava fare altresì un' ulteriore induzione e dire che *gli organi fabbricatori mandavano nel commercio dell'organismo alcuni globuli rossi di qualità scadente.*

Tale affermazione ha mestieri d' essere alquanto chiarita. Io ho detto solo che *alcuni* corpuscoli, non già che tutti erano mal fabbricati; e per verità nei preparati microscopici ne vedemmo, insieme coi disfatti, anche parecchi d' aspetto normale: se io avessi dunque asserito, che tutti mostravano questo vizio di costruzione, sarei andato più oltre di quello, che il fatto dirèttamente consentiva. Con tutto ciò non oserei nè meno affermare che solo i corpuscoli, che vedevansi alterati, erano di cattiva lega, giacchè anche nel sangue di persone sanissime si nota tra globuli perfettamente uguali una differente resistenza ad un medesimo agente; d'altra parte è pur noto che i microciti, che certo non sono il tipo del globulo normale, resistono più di questo a parecchie sostanze. Gli è che la forma, il volume, il colore sono attributi importantissimi, ma la composizione chimica, lo stato d'aggregazione, le diverse affinità del composto significano anche di più, nè queste si rivelano sempre con modificazioni equivalenti di quegli attributi medesimi. Chi

mi sa distinguere un corpuscolo giovine da un adulto, un adulto da un decrepito? Il microcita, che per taluno rappresenta lo stato adolescente del corpuscolo rosso, per altri invece costituisce lo stadio della vita di esso, che precede di poco la morte. Qual' è la durata della vita media d' un globulo colorato? *Breve,* rispondiamo tutti ad una voce; ma le prove? Chi l'ha potuto mai seguire dalla culla alla tomba? Onde viene? Come nasce? Dove ritorna?

Ma quantunque tante incertezze nascondano in buona parte il ciclo vitale del globulo rosso, ho nondimeno affermato che nei nostri malati dev'esserci un vizio di sua formazione. Infatti per credere che la caducità dei corpuscoli non dipendesse da questo, bisognerebbe ammettere che fosse invece prodotta da condizioni sfavorevoli o contrarie al loro sopravvivere. Ma allora sarebbe stato anche mestieri d'avere la prova della loro mortalità eccessiva. In vero, l' organismo dei nostri pazienti era realmente poverissimo di globuli rossi; che anzi vedemmo come l'aspetto oligoemico ed anche cachettico sia un sintoma immanchevole allorchè durano gli accessi. Però questa deficienza di corpuscoli può ben essere effetto dell' esserne morti in numero maggiore dell'ordinario, ma può benissimo dipendere anche dall' esserne nati meno del solito. Nondimeno se si fa astrazione dagli accessi, nessuna prova di soverchio disfacimento corpuscolare esisteva. Solo nell' orina del C..,. abbiamo potuto osservare spesso la reazione, che il Gubler attribuisce all' *emafeina* e reputa dimostrativa di soverchio morire dei globuli rossi. E questo si vide precisamente allorchè egli col riposo nel letto e colla cura antisifilitica andò riacquistando colore e nutrizione. Ma negli

altri due pazienti la temperatura spesso spesso sotto la norma, l' orina sempre scarsissima di pigmenti orinari, priva de' biliari e con peso specifico basso davano piuttosto fortissimi indizi contro all' ipotesi della soverchia mortalità dei corpuscoli. Se poi si rifletta che lo stato oligoemico anche nei lunghi intervalli della buona stagione diminuisce pochissimo, salvo in qualche caso come, per esempio, in quello del Prof. Cantani, non si potrà neppure attribuire alla dissoluzione dei globuli, che avviene nel periodo degli accessi, una così permanente deficienza di essi, giacchè è noto, che dove gli organi ematopoetici sono in condizioni fisiologiche sogliono risarcirsi in molto breve tempo anche le perdite più gravi di sangue. Bastino a provarvelo i salassi periodici, la mestruazione, le affezioni emorroidali ecc. ecc.

Non può dunque credersi che i globuli morissero oltre misura, quando anzi i prodotti del loro disfacimento erano spesso spesso minori dell' ordinario. E nemmeno può accettarsi che per condizioni ignote incontrate dopo la loro nascita cadessero bensì in uno stato di minore resistenza, ma tale nondimeno che per questo non s' accrescesse il disfacimento di essi. Infatti in questa ipotesi dovrebbe aversi, è vero, un sangue più ricco del solito in corpuscoli *invalidi*, ma non mai al tutto deficiente d' ogni specie di globuli. È dunque molto più verosimile, che il vizio fosse proprio nelle origini loro e che a causa di questo non solo nascessero in molti di questi infermi meno globuli e quindi venisse di necessità l' oligocitemia, ma fra i nati stessi ce ne fossero eziandio non pochi, i quali, siccome affetti da *debolezza congenita*, erano meno acconci a sostenere vittoriosamente la lotta per l' esistenza e

quindi, col loro rapido soccombere, diventassero cagione dell' emoglobinuria parosismale.

La necessità poi di stabilire l' origine prima di questo vizio più tosto negli organi che nei materiali, di cui questi si servono per costruire i corpuscoli, era data dalla lunga durata della malattia e dalla mancanza d' ogni esterna cagione atta a mantenerla. Non è già che non vi sieno *discrasie* primitive del sangue: l' emoglobinurie da avvelenamento ne sono appunto una prova. Neppure è da credere che i magazzini dell' organismo non possano immiserire per guisa che alle fabbriche dei corpuscoli vengano meno o arrivino in cattivo stato alcune delle materie gregge, che sono necessarie alla normale composizione di questi: dai Veterinari è conosciuta una forma di emoglobinuria, che probabilmente ha una genesi tale. Essa s' osserva nei buoi, nei cavalli e nelle pecore preferentemente allora che dopo aver passato un inverno con scarsa o cattiva alimentazione sono condotti in primavera a pascolare in luoghi, ove non trovano da mangiare che arbusti legnosi e giovani rampolli e dove bevono spesso anche acque contaminate: i nomi, che questa forma d' emoglobinuria s' ebbe di *maladie de la broue*, di *Holzkrankheit*, dimostrano tutto il valore eziologico dell' alimentazione e quindi della povertà grandissima, che quegli organismi debbono patire di alcuni materiali di risarcimento. Anche in una forma d' emoglobinuria, che par propria quasi solo dei cavalli e nella quale si riscontrano maggiori analogie colla nostra forma parosismale (perchè s' accompagna a disordini nervosi e circolatori ed ha per occasione un raffreddamento della pelle) pare che la causa prima consista nel soggiorno prolungato in stalle mal venti-

late, dove l' animale è costretto a respirare un'aria piena dei prodotti di scomposizione dell' orina, degli escrementi ecc.: quindi il nome di *emoglobinuria tossiemica.* In questi casi l' emoglobinuria può considerarsi indipendente da un' alterazione degli organi generatori dei corpuscoli; infatti, cessate le cagioni menzionate, la costitituzione di essi torna regolare. Ma nell' emoglobinuria parosismale si osservano qualità, che non consentono di assimilarla a quella, che si verifica negli animali: qui infatti gli agenti esterni sono a bastanza noti, il modo di loro azione sulla composizione dei globuli sufficientemente palese, il corso della malattia brevissimo: nella forma da noi studiata invece agenti esterni, che possano mettersi in relazione con quell' anormale costituzione dei corpuscoli, non si conoscono, la malattia è molto durevole e, per quel che si sa, sotto condizioni esteriori le più differenti. I nostri infermi avevano buon vitto e buone case, digerivano bene, respiravano bene, in una parola compievano bene tutte le funzioni: eppure i loro globuli per anni ed anni nascevano *ordinariamente* in minor numero, e i nati possedevano *sempre* una resistenza molto minore dell'ordinario: bisognava dunque dire che il *tipo* stesso s'era modificato.

È chiaro che tanti globuli anormali circolanti per l'organismo dovevano diffondere altrove qualche effetto delle loro anomalie, chè chi supponesse limitarsi ad essi tutta l'alterazione mostrerebbe di non valutare a bastanza le relazioni continue ed intime del sangue con tutti i liquidi e con tutt' i solidi. Ma noi, volendo penetrare nell'origine, diciamo: poichè *omnis cellula a cellula*, poichè anche per gli elementi istologici ha pieno vigore la legge dell' eredità, poi-

chè i corpuscoli dei nostri infermi erano generati permanentemente così ammalati, bisognava pensare ai genitori e concludere che quest' alterazione dei globuli doveva avere origine in un anormale modo di essere e quindi anche di agire degli organi destinati a formarli.

Ma a quest' esatta conclusione clinica non corrisponde sventuratamente un concetto patologico preciso. Poichè non solo, come poc' anzi vi rammentava, la vita fisiologica del globulo rosso è tuttavia in gran parte occulta, ma anche i suoi stati morbosi non furono per anco investigati con maggiore fortuna. Neppure empiricamente si può dunque asserire in qual parte dell' organismo dobbiamo credere esistente l' alterazione generatrice delle discrasie. È bensì vero che l' esperienza clinica, gli sperimenti fisiologici, le osservazioni anatomo-patologiche e le indagini embriologiche hanno oggimai disvelato, che la milza, il fegato, il sistema linfatico e il midollo delle ossa sono in istrette attinenze coll' emopoesi, ma tutto questo non ci pone ancora al caso d' indurre *qual' è l' organo*, che nei nostri infermi produce i globuli malati. Per ora si conoscono, come sapete, alcune alterazioni croniche del sangue legate a cangiamenti morbosi d' alcuno degli organi ricordati, ma s' ignora in che maniera di viziata funzione consiste il processo patologico; talora si dubita persino che la modificazione dell' organo non sia almeno in parte più tosto l' effetto che la causa della discrasia; non si sa perchè uno stato patologico della milza, che *fino ad ora apparisce uguale*, s' associ tal volta ad anemia e tal altra no, perchè un altro simile delle glandole linfatiche porti talora un aumento enorme delle cellule bianche e talora nessu-

no; spesso veggonsi diminuire grandemente i globuli rossi, nè si può affermare, se questo dipenda da una troppo scarsa produzione o da soverchio consumo. E in tanta oscurità come potremmo noi sperare di tradurre in un valore anche più preciso il fatto già stabilito, che esiste una discrasia del sangue originata dagli organi generatori dei corpuscoli rossi? Fissiamo dunque questo punto, come l'ultima stazione *temporanea*, cui ci fu dato pervenire colla investigazione empirico-razionale: maggior luce ne sarà data certo dagli studi avvenire. Adesso però ci resta ancora una via da percorrere ed è quella del puro empirismo.

Ma io non posso fare che non v' inviti a riflettere anche da ultimo all'utilità dell'indagine scientifica, che appunto è stata la guida che fin qui ci ha condotti.

Ora, pur troppo, non possiamo più seguitarla, perchè le cognizioni fisio-patologiche ci mancano; ma dobbiamo saper grado ad essa, se pure ci è dato di affermare, che nei nostri infermi esiste senza dubbio *una discrasia sanguigna essenziale.* Per essa possiamo muovere da un punto sicuro e così trasformare il nostro problema scientifico per ora insolubile nella questione pratica, che segue: *nessuna delle discrasie essenziali conosciute si può credere esistente nei nostri infermi?* Se i fatti clinici conforteranno ad ammetterne una delle note, noi avremo già spinto molto innanzi il nostro giudizio; se no, avremo almeno stabilito che alle già note deve aggiungersene un' altra e l' ufficio del clinico sarà quindi innanzi di determinarne le cause, i sintomi ed i rimedi.

Tali riflessioni ci condussero, com' è chiaro, a considerare i nostri malati da un altro punto di vista.

E ci parve allora notevole sovr'a tutti il fatto, che il Giovannini era stato sicuramente infetto da lue celtica e che l'infermo gentilmente inviatomi dallo Spadini ammalava d'emoglobinuria mentre si manifestavano i fenomeni secondari della sifilide e ne guariva per sempre quando quelli sparivano per la cura specifica. Nacque per tanto in noi il sospetto che la discrasia, che volevamo qualificare, fosse sifilitica. Vero è che l'emoglobinuria non è punto conosciuta in attinenza con quella, ma chi può prevedere tutte le possibilità? Chi non sa quanto vario è il corso di quella infezione, differenti la gravità, l'estensione, la sede, la durata, la curabilità delle alterazioni da essa indotte? Sono pur secoli, che la sifilide è diligentemente studiata da moltissimi medici; quasi ogni Università ha una clinica, in cui uomini di valore consacrano le loro migliori cure a renderne più completa la conoscenza; il materiale d'osservazione abbonda che più non è da desiderare: eppure, Signori, quanto ancora ci resta a sapere! Non dirò della pelle, del tessuto sotto-cutaneo e delle ossa, quantunque molte incognite ci sieno anche qui: ma del polmone, del cervello, del midollo, dei reni, delle glandole soprarenali, vi pare che ne sappiamo a bastanza? E in ispecie degli organi ematopoetici non abbiamo proprio notizie le più imperfette? Certo egli è che i gangli linfatici sono una delle prime tappe del virus sifilitico, uno degli organi che più se ne mostrano offesi: ma è anche certo che e milza e fegato ed ossa palesano sovente non lievi patimenti. Ma qual'è l'effetto sul sangue di quest'offesa multipla e varia degli organi ematopoetici? Di notizia certa non v'ha che quella dello stato oligoemico prodotto dall'infezione e tolto dalla cura specifica:

ma è chiaro che di questo non è possibile fare nè un argomento positivo, nè uno negativo della nostra ipotesi. Si conosce ancora una forma *emorragica*, *porpora sifilitica*, ma per ora non fu sicuramente veduta che nella sifilide ereditaria, in cui, come v'è noto, gli organi citogeni sono più profondamente colpiti che nell'acquisita. In ogni modo la forma in discorso non ha nulla che fare coll'emoglobinuria, perchè le emorragie avvengono per *rhexis* sotto la pelle, non per dissoluzione di globuli nei reni. L'osservazione dei cadaveri di bambini nati sifilitici dimostra del pari un'alterazione del sangue, perchè le sierose, i muscoli e parecchi organi interni possono offrire dell'ecchimosi, ma giammai, ch'io mi sappia, fu per ora descritta l'alterazione renale propria dell'emoglobinurie.

All'ipotesi nostra pareva anche affatto sfavorevole la storia anamnestica del Bertozzi, il quale, benchè qualche volta confessasse da solo a solo d'aver portato un culto grandissimo a Venere, pure negò sempre d'averne patito le ingiurie. Se non che, escito egli di clinica nella primavera dell'anno 1876, rientrò sul principiar dell'autunno nella sezione chirurgica per alcune *piaghe* alle gambe: dalla sezione chirurgica passò ben presto nella Clinica medica. L'aspetto delle piaghe non offriva alcun che di molto particolare: erano profonde, dolenti e circoscritte da margini grossi, alquanto rilevati e di color roseo: il fondo grigiastro gemeva un po' di liquido puriforme e, benchè medicato spessissimo ed irritato, mostrava una grandissima lentezza nel processo di riparazione. Mentre poi il Bertozzi era in osservazione da noi fummo spesso testimoni del modo, onde queste piaghe si andavano formando: dapprima si

cominciava a sentire un certo indurimento del tessuto sotto-cutaneo in un punto, sopra cui la pelle non offriva anomalia. L' infermo stesso ci avvertì di quei tumoretti indolenti, grossi al più quanto un uovo di piccione e mobili. A poco a poco però essi facevansi superficiali, si rammollivano, la pelle diventava dapprima rosso-cerulea e alquanto prominente, finalmente s'apriva e dava uscita ad una sostanza giallo-grigiastra di consistenza collosa. Questi tumoretti somigliavano moltissimo a foruncoli, ma se ne distinguevano affatto per la molto maggiore lentezza di sviluppo, per la mancanza o mitezza del dolore, per la consistenza minore e per l' aspetto della sostanza, che da essi usciva.

Pregai parecchi miei amici e colleghi a veder queste piaghe e a diagnosticarne la natura, ma n'ebbi giudizi discordi: commisi all' assistente Dott. Lodi di studiare al microscopio alcuni piccoli brani di tessuto preso dal fondo delle piaghe ed egli credè di riconoscervi una struttura simile a quella del sifiloma, ma confessò, com'era evidente, che le condizioni dell' indagine erano troppo sfavorevoli per un giudizio certo. Il dubbio però, che quelle piaghe non fossero che gomme sotto-cutanee ulcerate, si faceva in noi sempre più forte col vedere che, nonostante un riposo assoluto, un ottimo vitto, una cura locale e generale, che parevano le più convenienti, pure i tumoretti seguitavano a sorgere e le piaghe non progredivano gran fatto verso la guarigione. L'infermo passò tutto l' inverno a letto e quindi non ebbe a soffrire d' emoglobinuria, ma se per accidente s'esponeva a un po' di freddo, nella medicatura o nella latrina o come che sia, le orine palesavano subito i soliti cambiamenti: parve anzi che il Bertozzi fosse

diventato più sensibile dell' anno antecedente. Dimostrata così la inefficacia delle cure ordinarie, nella primavera dcl 1877 ci decidemmo a fare quella antisifilitica unendo alle frizioni di pomata cinerea l'uso interno e largo dello ioduro di potassio.

La cura medesima fu, come già vi dissi, prescritta al Giovannini, ma in questo non ci fu dato d'osservarne l' esito, poichè, essendo egli morto nell' autunno appena principiato, non possiamo dire, se nell' inverno seguente l' emoglobinuria si sarebbe, com' era solito, ripresentata. Fatto è però che il Bertozzî non solo guarì completamente delle piaghe coll' uso della cura mista, ma non ebbe mai più un accesso d' emoglobinuria, neppure di que' lievi indizi, che la precedevano o la sostituivano (1). Anzi la salutè di lui s' avvalorò di molto; egli riprese il suo mestiere di barrocciaio, uscì di notte avanzata nel più crudo inverno, ingrassò e prese miglior colore. Le gambe mostrano anche oggi dei tratti di cute fortemente pigmentata intorno a cicatrici bianche e splendenti, ma poco profonde: il fegato è certissimamente più piccolo di quello, che era durante il periodo degli accessi.

Se ora ripensate che il Bertozzi da parecchi anni soffriva d' emoglobinuria e che la sua salute, nonostante molte cure, andava più tosto scadendo che migliorando, non potrete negare un grande valore *diagnostico* alla sua guarigione. Se poi ponete a

---

(1) Mentre scrivo, il Bertozzi ha già passato tre inverni in perfetta salute, quantunque l'ultimo sia stato rigido oltre l' usato. Anche l' infermo del Dott. Spadini stette perfettamente bene dal giorno, che colla cura mercuriale fu libero de' suoi patimenti.

riscontro il criterio eziologico, ch' era evidente nell' infermo del Dott. Spadini, la prova anatomopatologica dataci dalla sifilide epatica riscontrata nel Giovannini e l' induzione *ex juvantibus* tratta dalla guarigione del Bertozzi, spero che per questo triplice argomento converrete di leggeri nel giudicare con me, che *la ragione della discrasia del sangue doveva essere nella infezione sifilitica.* È vero che pel Bertozzi manca la prova del contagio, ma ditemi di grazia, se questo dovesse proprio contrastare il nostro giudizio, quante volte le forme più sicuramente sifilitiche non dovrebbero rimanere nel dubbio? E sapendo con quanta facilità gl' infermi di questa specie o ingannano o sono ingannati, chi vorrà mai abbandonarsi con tanta fiducia ad un criterio negativo cosi fallace?

La menomata resistenza dei corpuscoli rossi sarà dunque nei sifilitici un fatto più frequente di quel che ora sappiamo? Forse non diventa palese nei nostri infermi se non perchè il rallentamento del circolo mette i globuli nelle condizioni opportune pel loro disfacimento? E l' affezione dei centri di riflessione vaso-motrice, che è l' origine del rallentamento circolatorio, sarà anch' essa di natura sifilitica? Le alterazioni funzionali del simpatico osservate dal Fournier e dal Dowse nei sifilitici e le alterazioni istologiche scopertevi dal Foà, dal Petrow e da altri non potrebbero confortare questa interpretazione? E non potrebbe anche la genesi dei corpuscoli rossi ammalati essere già essa stessa un altro effetto d' anormali influenze nervose (trofiche) sugli apparati generatori di essi? Non si ridurrebbe così in ultima analisi tutta l' origine dell' emoglobinuria da freddo in un' affezione sifilitica dei centri trofici e vaso-motori del sistema nervoso?

Facile, o Signori, è il cadere nelle insidie, che tende alla nostra mente il diletto della generalizzazione; perciò molto male s' appone chi pretende di non tener conto che della propria esperienza. Così avviene che quel che uno afferma è ben presto contraddetto da un altro. Chiediamo dunque consiglio anche ai fatti veduti da altri. Così facendo ci persuaderemo ben presto, che la natura sifilitica dell' affezione non può ammettersi in tutti i casi.

Molto dubbia è per ora la sifilide anche nel nostro C.... In lui l' ulcera della regione ombelicale, che fu molto durevole, i dolori alle articolazioni, le pleiadi gangliari indolenti agl'inguini, l'eruzione papulosa sul ventre e sulla coscia destra dettero sospetto d' infezione; ma bisogna pur dire che questi sintomi non erano sufficienti, perchè la sede e il colore dell' ulcera non furono punto secondo il consueto: poco comune anche la sede, il limite, la secchezza delle papule cutanee: dei gangli s' ignora il tempo dell' insorgere e non si trova alcun riscontro nè all' ascelle, nè al collo, nè presso al gomito, nè altrove: i dolori parvero piuttosto di natura reumatica. Ma anche nel dubbio la cura antisifilitica fu prescritta. L' infermo usò per 10 giorni le unzioni mercuriali, che poi furono sospese a causa della stomatite. Le papule dell' interno della coscia andarono scomparendo; molto sbiadite e rimpicciolite sono anche quelle del ventre: i gangli inguinali sembrano un poco diminuiti di volume e qualcuno dei più piccoli si direbbe scomparso. Dopo qualche giorno di tregua si amministrò da capo il mercurio per uso interno e si aggiunse lo ioduro di potassio. Il C.... è solo da pochissimi giorni sotto questa ultima cura, nè posso

ancora dirvene l'esito, perchè i fatti sono finora troppo incerti.

Se poi analizziamo le osservazioni altrui, troviamo notata l'infezione sifilitica molto raramente. Nel caso di Dressler ci fu soltanto il dubbio di lue congenita, verisimilissimo il sospetto medesimo in un bambino osservato dal Sydney Ringer, in due casi di Greenhow e in altri due di Wickham Legg esiste indubitabile la prova della infezione celtica, ma si può affermare che, rovistando le storie pubblicate sin qui, tre volte *almeno* su quattro non si parla di sifilide. Io son di credere che con più accurate indagini la proporzione dei sifilitici aumenterà, ma è impossibile pensare che osservatori diligenti, come furono coloro che descrissero l'emoglobinuria, avessero così spesso trasandato una indagine eziologica sempre importante. È dunque mestieri il ritenere che altre cagioni, oltre la sifilide, possano indurre nell'organismo umano le condizioni necessarie allo sviluppo dell'emoglobinuria da freddo. Vogel, Dickinson, Habershon, Harley, Druitt, Tyson trovarono fra le notizie anamnestiche la febbre intermittente o la dimora in paese da malaria, Greenhow notò due volte il reumatismo ereditario, altri il morbillo, la scarlattina, la poliartrite acuta, la gotta, ma nel più dei casi manca ogni notizia intorno alla causa prima, cui collegare lo sviluppo della malattia. D'ora in poi converrà pertanto studiare l'anamnesi con maggior diligenza, poichè è manifesto che, se non si tien conto della natura della discrasia, la cura non potrà essere che sintomatica. Ed infatti vediamo la massima parte degli autori raccomandare, causa lo stato oligoemico, l'uso del ferro e della china, quan-

tunque il più spesso non se n' ottengano effetti durevoli e la malattia seguiti immutata per moltissimi anni. Tale fu il caso del Bertozzi, tale quello del bambino osservato prima dal Prof. Lebert e poi dal Prof. Lichtheim: tale il medico, di cui il Druitt narra, che, dopo parecchi anni d' inutili tentativi, trovò unicamente sollievo nell' emigrare da Londra nelle Indie!

I casi poi di guarigione certa sono, come vi dissi, estremamente rari (1): un medico, che fu curato dall'Harley e che aveva preso le febbri intermittenti nelle Indie, ebbe dopo tornato in Inghilterra per qualche tempo l' emoglobinuria: ne rimase poi libero per quattro anni. Questa è forse l' unica guarigione bene verificata, che si trovi nella letteratura, quantunque non apparisca, nemmeno se l' infermo s' esponesse alla forte azione del freddo anche dopo che parve guarito; non è detto neppure da quanto tempo durasse la malattia. È notevole che in questo caso, oltre alla chinina, furono usati i *mercuriali* per combattere, al dire dell' Harley, *la congestione dei visceri chilopoetici* (2). Ed un altro infermo di lui, nel

---

(1) Wickham Legg scrive anzi « There are grounds for asserting that as yet no case has been positively known to be cured. The time of observation of the cases has been too short. » (St. Bartholomew's Hospital Reports, 1874, p. 83). E il Prof. Lichtheim scrive del pari « Aeusserst ungünstig sind meinen Erfahrungen nach die Chancen einer Heilung. » E rispetto alle guarigioni asserite dagl' Inglesi dice che è troppo forte il sospetto « ob nicht die günstigen Heilresultate lediglich die Folge einer zu kurzen Beobactungsdauer gewesen sind » (Volkmann's Sammlung, n. 134, pag. 1167-68).

(2) Med. chir. Trans. 1865, vol. XLVIII, p. 161 e seg.

quale non esisteva infezione da malaria, migliorò del pari moltissimo colla cura medesima: sfortunatamente s'ignora se la guarigione in questo si mantenne per anni, perchè dopo tre mesi l' infermo fu perduto di vista. Dico che *ciò é notevole*, poichè le altre due guarigioni complete, che sono quella del Bertozzi e quella dell' infermo del Dott. Spadini, avvennero pure dopo l' amministrazione dei mercuriali; d' altra parte la chinina si mostrò inefficace tanto nè' casi nostri quanto in quelli altrui e non mi parrebbe razionale l' attribuire ad essa il merito della guarigione: infatti i più recenti scrittori s' accordano nel toglierle il valore, che dapprima l' era stato troppo agevolmente concesso. Il Wickham Legg, quantunque la dica utile, pure afferma che non solo non guarisce la malattia, ma che la cura migliore è l'igienica: buoni panni, un clima caldo, vitto nutriente e vino. Il Prof. Lichtheim dice poi che la chinina, come tutti gli altri rimedi da lui sperimentati, rimase *senz' alcun effetto;* onde anch' egli dovè persuadersi che il meglio da consigliarsi erano i buoni vestiti e il rimanere sempre in casa nei giorni freddi.

Per ora dunque cercheremmo indarno nelle osservazioni altrui notizie anamnestiche o terapeutiche, le quali valessero a chiarire gran fatto la natura della discrasia del sangue, che è cagione dell'emoglobinuria parosismale: dobbiamo pertanto contentarci di stabilire che in alcuni casi essa è da infezione celtica, in altri forse da precedenti infezioni acute (malaria, scarlattina, morbillo, reumatismo articolare). Però è forza confessare che per ora la maniera d' agire di queste supposte cagioni è molto oscura, la loro stessa attinenza empirica in-

certa: infatti l'emoglobinuria avviene dopo lungo tempo da che l' infezione dominò; essa inoltre non cede ai rimedi valevoli contro la infezione stessa d'origine; così, per esempio, deve dirsi della chinina in quell' emoglobinurie, che si verificarono in alcuni, i quali qualche anno prima soffrirono di febbri palustri: in un buon numero di casi finalmente mancano anche questi lontani ed incerti indizi d' infezione e insieme con essi qualunque cosa, che possa chiarire l' oscuro processo morboso.

Voi vedete da ciò quanto ancora resti a conoscersi intorno alla natura della malattia, quanto una tale ignoranza renda impotente l' opera medica, quanto invece le cognizioni, che ci fu dato acquistare, ci procacciarono potere nella cura del Bertozzi. Da ciò dobbiamo dunque attingere stimolo e lena per avanzare nelle indagini future ed affinchè queste muovano verso una meta proficua, prima di lasciare l' argomento dell' emoglobinuria, dobbiamo fissare in alcuni concetti sintetici tutto quel poco, che abbiamo ricavato dall' analisi fatta sin qui.

a) La condizione essenziale della malattia consiste in uno stato morboso degli organi formatori dei globuli rossi, onde alcuni di questi nascono molto meno resistenti dell' ordinario all' azione anche modica del freddo e forse dell' acido carbonico in eccesso.

b) Un secondo elemento morboso s' ha in una condizione d' anormale eccitabilità dei centri dell'azione nervea reflessa sulle fibre vaso-motrici.

c) Queste condizioni sono immanenti negli organismi infermi, ma non si fanno palesi che allorquando un' azione perfrigerante stimola i nervi termici delle parti estreme del corpo.

d) A causa dell' anormale reazione dei centri ner-

vosi agli stimoli termici s' allarga l' alveo generale dei vasi ed il circolo del sangue si rallenta.

e) Il rallentamento circolatorio porta che nelle parti del corpo lontane dal cuore e più piccole, meno fornite di tessuti termogenetici e più esposte all'azione perfrigerante, il sangue si raffredda, diventa più ricco d' acido carbonico e in conseguenza i corpuscoli meno resistenti si disfanno entro ai vasi.

f) Questi due effetti morbosi però non si proporzionano sempre nella medesima misura: il rallentamento circolatorio, che è gravissimo in alcuni casi dove il disfacimento dei globuli è scarso (Giovannini e Bertozzi), è molto poco in altri: in questi per contro prevale grandemente la dissoluzione globulare (C....).

g) L' emoglobina disciolta nel plasma trapassa per la maggior parte nel secreto dei reni: una piccola parte s' infiltra colla linfa nei tessuti: qualche rara volta ne passano tracce anche nell' interno dell' intestino. Da ciò l' *emoglobinuria*, l' *itterizia ematogena*, rarissimamente l' *enterorragia*.

h) Le due necroscopie finora eseguite non danno alcuna luce intorno al processo morboso: ciò che se ne sa è fondato soltanto sull' osservazione clinica e sull' induzione fisiologica. Però quelle fornirono la riprova anatomica della stasi renale.

i) Nell' orina non si trova d' ordinario pigmento biliare, perchè, se le cellule epatiche son sane e il circolo della bile è libero, la bilirubina è più attratta dalle cellule epatiche che dalle renali: solo se la quantità della bilirubina circolante è grande o lo stato del fegato non è affatto normale, si verifica anche nelle itterizie ematogene il passaggio del pigmento biliare nell' orina.

l) La forma a parosismi dipende unicamente dal-

l' elemento nervoso: parimente da esso, ma in modo indiretto, dipendono la diminuzione di quantità, il contenuto albuminoso e l' alto peso specifico, che quasi sempre si osservano, quali effetti della stasi renale, nell' orina secreta mentre l' accesso si svolge.

m) Durante il parosismo s' ha spesso, ma non sempre, un rapido e grande aumento di termogenesi, che sembra molto proporzionarsi alla quantità dei globuli rossi disfatti.

n) La causa prima dell' anormale condizione degli organi emopoetici restò quasi sempre sconosciuta, ma oggi è posto fuori di dubbio che tal volta devesi attribuire ad una infezione sifilitica recente od antica.

o) La sola cura efficace fu la mercuriale, ma per ora fu sperimentata solo in pochissimi casi. Le precauzioni igieniche raccomandate come la cura più utile non tolgono la condizione morbosa; solo la rendono latente col tener l' infermo preservato dal freddo, ch' è l' unica occasione del parosismo.

p) La intera efficacia della cura antisifilitica là dove l' emoglobinuria tiene ragione d' una lue dimostra, che colla conoscenza della prima origine della malattia s' acquistano anche maggiori probabilità di curarla proficuamente.

Ed ora, Signori, consentite un' ultima interrogazione. L' emoglobinuria da freddo è dessa una forma di ammalare, che abbia un' esistenza distinta da tutte le altre e per sè indipendente? Se ciò fosse, bisognerebbe quind' innanzi ampliare d' un nuovo capitolo i Trattati di Patologia speciale. Ma confesso che per ora io non trovo nella forma, che fin qui abbiamo studiato, i requisiti richiesti da una sana Nosologia. Infatti per taluni rispetti quest' infermi sembranmi troppo differenti gli uni dagli altri. Anzi,

a ben considerare, la grandissima simiglianza dei casi non si riduce alla fin fine che ad una sorprendente uniformità di sintomi: ora il criterio sintomatico non è valevole di per sè a distinguere i processi morbosi, che voglionsi invece definire dalla considerazione complessiva di tutti gli attributi loro. E qui noi abbiamo che gl' importantissimi attributi eziologici sono con grande probabilità differenti: tali pure i curativi: poco noti finalmente anche gli anatomici. Fra questi nondimeno ve n' ha uno, che potrebbe acquistare un valore grandissimo, voglio dire la deformazione dei corpuscoli rossi da noi verificata più volte nel C.... Se si prescinde dalle infezioni acute febbrili, nelle quali le alterazioni di *forma* furono vedute da molti, non resta di certo per le malattie croniche se non la microcitemia. Ch' io mi sappia, soli il Friedreich in un caso di nefrite e pseudoleucoemia e il Laschkewitsch in uno di morbo d' Addison osservarono nel sangue tolto dal vivente i corpuscoli rossi sotto forma di attiva scissione. Ma anche questi reperti, forse perchè così rari, non isfuggirono al dubbio che fossero piuttosto un effetto, almeno in parte, dipendente dal modo di preparazione. Infatti il Prof. Cohnheim, benchè non rammenti in modo esplicito quelle osservazioni, pare nullameno accennare specialmente ad esse quando scrive: « Rispetto ad alcune affermazioni circa alla presenza di corpuscoli in forma di biscotto o di martello nel sangue degli anemici sembrami per il momento non ancora a bastanza dimostrato se e quanto ciò si debba al metodo di preparazione » (1),

---

(1) Vorlesungen über allg. Path. Berlin 1877, p. 392.

Questo dubbio non sarebbe giustificato nel caso nostro, poichè, come v'ho ripetuto più volte, i preparati furono fatti come sempre e con le maggiori precauzioni possibili; quindi mal si comprenderebbe che un medesimo modo di preparare dovesse avere effetti costantemente differenti, se non preesistesse già la ragione della differenza nel sangue stesso. Inoltre le alterazioni di forma da noi vedute son tali, che mai si vedono l'eguali per quanto si voglia cangiare la maniera di preparazione. Tale deformazione dei corpuscoli costituirebbe dunque una qualità anatomica distintiva di sommo rilievo. Ma sarà essa in tutti i pazienti d'emoglobinuria parosismale? E d'altra parte sarà essa patognomonica? Noi stessi non valemmo a scoprirla nei due primi infermi e nessuno degli altri osservatori è riuscito a rinvenire alterazioni morfologiche dei corpuscoli, quantunque molti le abbiano ricercate. Bisogna però riflettere, che nel C.... noi le trovammo quando con diligenza forse maggiore ci studiammo di sorprenderle durante l'accesso nelle parti fredde e cianotiche. Conviene dunque astenersi dal dedurre una generale conclusione da un fatto solo. Se in avvenire questa qualità dei corpuscoli si troverà costante nell' emoglobinuria da freddo e non si riscontrerà invece in nessuna delle altre discrasie del sangue, essa potrà, insieme cogli altri sintomi, definire un processo morboso distinto. Per ora la emoglobinuria da freddo costituisce soltanto una sindrome fenomenale, che si distingue unicamente per la molta particolarità d' uno dei suoi fenomeni, come fu ed è tuttavia per la glicosuria, per l' epilessia ecc. Verrà tempo, com' è già venuto per l' albuminuria, che una maggior luce di fatti permetterà di trarre da questo caos tante creazioni distinte. E quel

giorno recherà ad un tempo non piccolo beneficio così allo spirito del medico razionale, come alla salute di questi poveri infermi, cui per anni ed anni è tolto ogni conforto della vita.